

**XENON - 133 D - SPECT
(DYNAMISCHE SINGLE - PHOTON - EMISSIONSCOMPUTER-
TOMOGRAPHIE):**

**Ergebnisse einer nicht - invasiven Methode
zur regionalen Hirndurchblutungsmessung
bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung**

GERDA LEINSINGER

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0070

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner

Xenon-133 D-SPECT

(Dynamische Single-Photon-Emissionscomputertomographie):

**Ergebnisse einer nicht-invasiven Methode
zur regionalen Hirndurchblutungsmessung
bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerda Leinsinger

München

1986

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Büll

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Lissner
Prof. Dr. Marguth

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.1986

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1
1.1	Historischer Überblick über Entwicklung und Ziele der Hirndurchblutungsmessung	1
1.2	Ziele der eigenen Messung regionaler Hirndurch- blutung mit der Xenon-133 D-SPECT (Dynamische Single-Photon-Emissionscomputer- tomographie)	5
2.	Methode	7
2.1	Beschreibung der Meßanordnung	7
2.1.1	Das Inhalationssystem	7
2.1.2	Der Emissionscomputertomograph	9
2.1.3	Die Computerauswerteeinheit	11
2.2	Beschreibung des Untersuchungsvorganges	11
2.2.1	Technische Vorbereitungen	11
2.2.2	Untersuchung des Patienten	12
2.3	Rekonstruktion der Flußbilder	13
2.3.1	Der Kanno-Lassen-Algorithmus	13
2.3.2	Berechnung der Flußwerte	15
2.4	Spezielle Auswertetechnik der Flußbilder	17
2.4.1	Visuelle Beurteilung	17
2.4.2	Einteilung in Regions of Interest (ROI)	17
3.	Auswahl des Patientenguts	20
3.1	Erstellung eines Normalkollektivs	20
3.2	Erstellung eines Kollektivs von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung	21
3.2.1	Auswahl der Patienten	21
3.2.2	Einteilung der Patienten nach klinischen und angiographischen Kriterien	23
3.2.3	Berücksichtigung weiterer technischer Unter- suchungen	24

4.	Ergebnisse	29
4.1	Ergebnisse der regionalen Hirndurchblutungsmessung unter Ruhebedingungen	29
4.1.1	Normalwerte und Normgrenzen	29
4.1.2	Die regionale Hirndurchblutung unter Ruhebedingungen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung	33
4.1.2.1	Halbschichtenvergleich	33
4.1.2.2	Zwölftelschichtenvergleich	45
4.1.2.3	Vergleich zwischen den Ergebnissen der regionalen Hirndurchblutungsmessung und der Transmissionscomputertomographie	73
4.2	Ergebnisse der regionalen Hirndurchblutungsmessung nach Verabreichung von Azetazolamid	82
4.2.1	Die regionale Hirndurchblutung nach Gabe von Azetazolamid bei Normalpatienten	86
4.2.1.1	Die Durchblutungsänderung nach Gabe von Azetazolamid in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung	86
4.2.1.2	Normalwerte und Normgrenzen nach Gabe von Azetazolamid	88
4.2.2	Die regionale Hirndurchblutung nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung	92
4.2.2.1	Die Durchblutungsänderung nach Gabe von Azetazolamid in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung	92
4.2.2.2	Sensitivität der Halbschichtenflüsse vor und nach Gabe von Azetazolamid	96
4.2.2.3	Zwölftelschichtenflüsse vor und nach Gabe von Azetazolamid im Vergleich zur jeweiligen Normgrenze	97
4.2.2.4	Kleinhirndiaschisis vor und nach Gabe von Azetazolamid	104

	Seite
5.	Diskussion 107
5.1	Diskussion zur Methodik 107
5.2	Diskussion zur Auswahl der Patienten 110
5.3	Diskussion der eigenen Ergebnisse 111
5.3.1	Diskussion der unter Ruhebedingungen erstellten Normalwerte 111
5.3.2	Diskussion der Meßergebnisse bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung unter Ruhebedin- gungen 114
5.3.3	Diskussion der Meßergebnisse vor und nach Gabe von Azetazolamid 121
6.	Zusammenfassung 127
7.	Literatur

1. EINLEITUNG

1.1 HISTORISCHER ÜBERBLICK ÜBER ENTWICKLUNG UND ZIELE DER HIRNDURCHBLUTUNGSMESSUNG

Die quantitative Bestimmung der Hirndurchblutung beim Menschen wurde 1945 von KETY und SCHMIDT eingeführt (50). Mit der von ihnen entwickelten Methode ließ sich nach dem Fick'schen Prinzip die mittlere Gesamthirndurchblutung errechnen, indem Stickoxydul als Markierungssubstanz über einen bestimmten Zeitraum inhaled und gleichzeitig dessen Konzentration im arteriellen und vom Gehirn abfließenden venösen Blut gemessen wurde. Hiermit war es möglich, Normalwerte für die Hirndurchblutung gesunder Probanden zu erstellen (53), sowie die Abhängigkeit vom Lebensalter (54), der Atmung (51) und den arteriellen Blutgasen (52) zu untersuchen. Auch die Wirkung verschiedener Pharmaka (96) oder der Einfluß zerebraler Aktivierung (85) konnte gemessen werden. Die Anwendung bei hirngeweblichen Erkrankungen blieb jedoch begrenzt, da diese oft umschriebene Teile des Gehirns betreffen und daher eine Darstellung der regionalen zerebralen Durchblutung erfordern.

1955 wurde von LASSEN und MUNCK die Messung der Hirndurchblutung mit radioaktivem Krypton-85 als Markierungssubstanz eingeführt (58). In Tierversuchen gelang es hiermit INGVAR und LASSEN 1961 die lokale Hirnrindendurchblutung am lebenden Tier zu messen (59). Das gelöste Edelgas Krypton-85 wurde in die Arteria carotis injiziert, und nach Verteilung im Hirngewebe mit Hilfe eines Geiger-Müller-Zählers der Auswaschvorgang des Gases registriert. Die Untersuchungen konnten jedoch nur an der freigelegten Gehirnoberfläche durchgeführt werden, da der Beta-Strahler Krypton-85 eine sehr kurze Strahlungsreichweite im Gewebe von 0,7 cm besitzt. 1963 berichteten LASSEN und Mitarb. erstmals von Messungen der regionalen Hirndurchblutung am Menschen, die während neurochirurgischer Eingriffe an der freigelegten Gehirnoberfläche durchgeführt wurden (60).

Im selben Jahr beschrieben GLASS und HARPER erste Messungen der regionalen Hirndurchblutung am intakten Schädel (27). Sie verwendeten dazu das Isotop Xenon-133, ein Edelgas mit einer 81 keV-Gamma-Strahlung, einer Halbwertszeit von 5,6 Tagen und einer Halbwertschichtdicke von 4 cm, d. h. durch eine Gewebeschicht dieser Dicke wird die gemessene Impulsrate auf die Hälfte verringert. Nach intraarterieller Applikation des physikalisch im Blut gelösten und frei ins Hirngewebe diffusiblen Gases wurde als Maß für die lokale Durchblutung der Auswaschvorgang durch über der Hemisphäre platzierte Meßsonden registriert. Durch die Verwendung mehrerer Szintillationszähler konnte ein zweidimensionales Bild der Durchblutung der untersuchten Hemisphäre erstellt werden. So eröffnete diese Methode die Möglichkeit zu zahlreichen klinischen Studien. Autoren wie HØEDT-RASMUSSEN, INGVAR, LASSEN und HERRSCHAFT untersuchten die regionale Hirndurchblutung bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung. Dabei richtete sich ihr besonderes Augenmerk auf pathophysiologische Zusammenhänge und Phänomene wie die "Luxusperfusion" beim akuten zerebralen Insult (40, 44, 61, 36). Mit der Einführung der extra-intracraniellen arteriellen Bypass-Chirurgie zur Behandlung der zerebralen Ischämie wurde nach einer Möglichkeit gesucht, geeignete Patienten für diesen Eingriff auszuwählen. HEILBRUN, LITTLE und SCHMIEDEK bedienten sich daher der regionalen Hirndurchblutungsmessung, um Aufschlüsse über die Auswirkungen der Operation zu erhalten (34, 67, 86). Auch mit den Durchblutungsveränderungen bei Hirntumoren (22) und Subarachnoidalblutungen (33) beschäftigten sich zahlreiche Arbeitsgruppen. Für Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Hirnfunktion und lokaler Durchblutung steigerte LASSEN die Zahl der Szintillationszähler auf 254, so daß sich das Durchblutungsmuster des Cortex wie ein Mosaik darstellte (62). Zur Auswertung von Messungen mit einer größeren Anzahl von Detektoren wurden Rechencomputer eingesetzt.

Da es sich bei der Intraarteriellen Xenon-133 Technik mit der Punktion der Arteria carotis um eine invasive Methode handelte, die in der klinischen Routinediagnostik nur begrenzt zum Einsatz

kommen konnte, wurde nach einer Möglichkeit zur nicht-invasiven Hirndurchblutungsmessung gesucht. Daher entwickelten 1969 AGNOLI (2) und 1972 AUSTIN (4) die intravenöse Xenon-133-Injektionsmethode. Hierbei wurde der gesamte Organismus mit dem Isotop markiert, wodurch trotz höherer injizierter Dosen geringere Aktivitätsraten über dem Gehirn gemessen wurden. Außerdem wurde neben zerebralem Gewebe auch extrazerebrales Gewebe markiert, so daß es bei der Messung zu einer Überlagerung dieser beiden Kompartimente kam.

Ein weiteres nicht invasives Verfahren beschrieben 1965 MALLET und VEALL mit der Xenon-133-Inhalationsmethode (68). Auch hiermit wurde sowohl zerebrales als auch extrazerebrales Gewebe mit Xenon gesättigt. Zur Beurteilung der Clearancekurven der verschiedenen schnell durchbluteten grauen, weißen und extrazerebralen Substanz entwickelte OBRIST 1967 die 3-Kompartiment-Analyse (77). Später vereinfachte er diese zur klinisch besser praktikablen 2-Kompartimentanalyse (78), bei der nach einer 1-minütigen Inhalationsphase die Clearancekurven über 10 Minuten registriert wurden. Hierdurch wurde der Einfluß des langsamer durchbluteten extrazerebralen Gewebes verringert. Da die Methode nicht invasiv und beliebig oft wiederholbar war, fand sie bald klinische Anwendung. Neben MEYER (72) setzte HALSEY (29) diese Methode zur Untersuchung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung ein.

Während die bisher beschriebenen Verfahren eine zweidimensionale Darstellung der Hirndurchblutung, jedoch keine Aussage über die Tiefenausdehnung von Durchblutungsveränderungen lieferten, war es erst durch die Verwendung der Computertomographie (42) möglich, die Hirndurchblutung dreidimensional zu erfassen. Hierbei kam mit der Transmissionscomputertomographie (TCT) die Röntgendichte des durchstrahlten Gewebes und damit dessen morphologische Struktur zu Darstellung. Dagegen ermöglichte die Emissionscomputertomographie (ECT) die Erfassung der Radionuklidverteilung im Gewebe, wodurch ein funktionelles Geschehen wie die lokale Hirndurchblutung dargestellt werden konnte (10). Je nach Art der verwendeten Radionuklide unter-

schied man dabei die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) von der Positronenemissionscomputertomographie (PET).

1979 lieferten KANNO und LASSEN die rechnerischen Grundlagen für die regionale Hirndurchblutungsmessung mit der Xenon-133-SPECT (48). Mit dem von STOKELY beschriebenen computerassilierten Tomographen (97), konnte in einem dynamischen Verfahren nach 1-minütiger Inhalation von Xenon-133 aus der Verteilung des Gases im Hirngewebe und dem Auswaschvorgang die lokale Durchblutung berechnet werden. Ein statisches SPECT-Verfahren verwendeten KUHLE 1981 und HILL 1982 (57, 38). Nach intravenöser Injektion des ebenfalls Gamma-Strahlen emittierenden J-123-Isopropyl-Amphetamin verteilt sich die Substanz je nach Anflutung im Hirngewebe. Dieser Zustand wurde als Maß für die lokale Durchblutung mit einem SPECT-Verfahren festgehalten.

Bei der PET wurden kurzlebige Positronenemitter wie ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O zur Messung der regionalen Hirndurchblutung, des regionalen Blutvolumens sowie zur Untersuchung des Sauerstoff- und Glucosestoffwechsels verwendet. Da jedoch zur Herstellung dieser Radionuklide ein Zyklotron notwendig war, blieben diese Untersuchungen auf bestimmte Zentren beschränkt (6, 24).

Ein erster Schwerpunkt der klinischen Anwendung dieser ECT-Techniken lag wiederum bei der Untersuchung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung. Hierbei bediente sich GIBBS der PET, um regionalen Blutfluß, Blutvolumen und Sauerstoffmetabolismus bei Patienten mit Verschuß der Arteria carotis zu untersuchen (26). Dagegen verwendeten LASSEN und BONTE die Xenon-133 D-SPECT, wobei sie zunächst kasuistische Darstellungen von Patienten mit vorausgegangenem apoplektischem Insult veröffentlichten, die in den folgenden Jahren von VORSTRUP und HEDDE ergänzt wurden (64, 14, 102, 32). Der Schwerpunkt der eigenen Arbeitsgruppe um BÜLL lag darin, die Möglichkeiten der Xenon-133 D-SPECT zur Quantifizierung der Hirndurchblutung auszuschöpfen und an einem größeren Patientenkollektiv statistisch auszuarbeiten (11, 12, 13).

1.2 ZIELE DER EIGENEN MESSUNG REGIONALER HIRNDURCHBLUTUNG MIT DER XENON-133 D-SPECT (Dynamische Single-Photon-Emissionscomputertomographie)

Nach der Entwicklung der Xenon-133 D-SPECT zur Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF = regionaler cerebraler Blutfluß) war es notwendig, diese Methode in der klinischen Praxis zu erproben. Zu Beginn der vorgelegten Doktorarbeit 1982 stand das hierzu gebaute Gerät (Tomomatic 64, MEDIMATIC, Kopenhagen) nur wenigen Zentren zur Verfügung, wo neben der Bearbeitung methodischer Fragen (98) vornehmlich Fallstudien von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung vorgestellt worden waren (64, 14, 92). Daher war es Ziel der eigenen Arbeit, die Möglichkeiten dieser Methode zur Quantifizierung der Hirndurchblutung zu untersuchen und Grundlagen für eine breitere klinische Anwendung zu schaffen.

Zunächst mußte eine Methode zur Beurteilung der Flußbilder eines Patienten entwickelt werden. In Zusammenarbeit mit anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe (56) entstanden daher standardisierte Untersuchungsbedingungen, wobei neben einer Ruheuntersuchung auch die regionale Hirndurchblutung nach Verabreichung des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid (Diamox^R) gemessen wurde. Außerdem wurden die Flußbilder einem standardisierten Auswertesystem unterzogen, so daß ein Vergleich verschiedener Patienten miteinander möglich wurde. Schließlich wurde ein Kollektiv aus Normalpatienten erstellt, um Vergleichswerte für die Beurteilung anderer Patienten zu erhalten. Diesen Vorbereitungsarbeiten folgte die eigentliche Aufgabe dieser Doktorarbeit: Es sollte erprobt werden, inwieweit diese Methode zur Beantwortung klinischer Fragestellungen geeignet war. Dazu wurde exemplarisch ein definiertes Kollektiv von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen ausgewählt. An Hand dieses Kollektivs sollten Fragen nach der Sensitivität der Methode sowie Fragen nach der Darstellung von Ausdehnung und Tiefe von Durchblutungsveränderungen beantwortet werden. Außerdem sollte der Einfluß von Pharmaka wie Azetazolamid auf die

Hirndurchblutung untersucht werden.

Die Arbeit beschränkt sich auf die Erstuntersuchung von Patienten, liefert aber die Grundlagen für Verlaufs- und Therapiekontrollen (87). Außerdem sollten die am Kollektiv der Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung gewonnenen Ergebnisse Grundlage sein für den Vergleich mit Befunden bei anderen Erkrankungen (21).

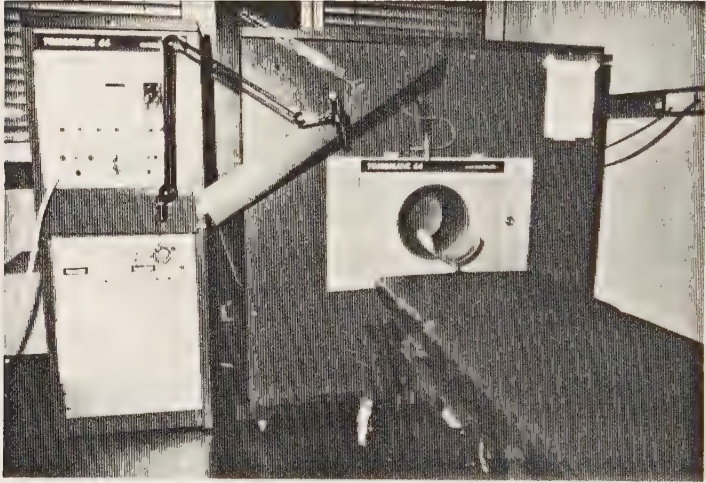
2. METHODE

2.1 BESCHREIBUNG DER MESSANORDNUNG

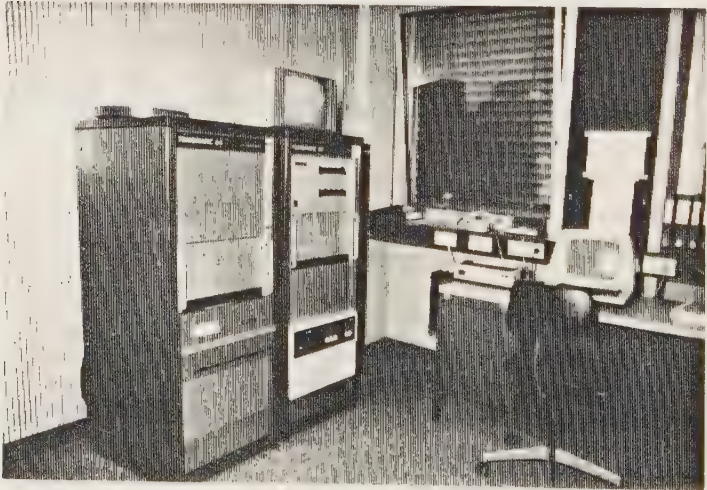
Die Messungen der regionalen Hirndurchblutung wurden mit der TOMOMATIC 64 (Medimatic, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt, einem Gerät, das sich aus drei Einheiten zusammensetzt: dem Inhalationssystem, dem Emissionscomputertomographen und einem im Nebenraum befindlichen Computerauswertesystem (s. Abb. 2.1).

2.1.1 Das Inhalationssystem

Das Inhalationssystem, INHAMATIC, dient dazu, ein Inhalationsgemisch zu erzeugen und dieses bei der Untersuchung dem Patienten zuzuführen. Dazu enthält es einen Vorrat an Xenon-133 (CIS Compagnie, Gif sur Yvette, Frankreich). Mittels einer speziellen Vorrichtung wird ein definiertes Gemisch aus Xenon-133 und Luft mit einer Aktivität von 10 mCi/l Luft hergestellt. Über ein Leitungssystem mit elektronisch gesteuerten Ventilen atmet der Patient während der ersten Untersuchungsminute dieses Gemisch ein. Er ist dabei mit einem geschlossenen Rückatmungssystem verbunden, das aus einem Atembeutel und den Leitungen besteht und eine Gesamtkapazität von 5 l/4 Litern besitzt. Ein CO₂-Absorber entfernt während der Inhalationsphase CO₂ aus dem Xenon/Luft-Gemisch. Nach genau einer Minute wird die Xenon/Luft-Zufuhr automatisch gestoppt, und der Patient atmet bis zum Ende der Untersuchung für weitere 3 Minuten Raumluft ein. Aus der Ausatemluft wird das Wasser entfernt, bevor das ausgeatmete Xenon durch einen Aktivkohlefilter absorbiert und in einer Rückhaltevorrichtung (sog. Falle) aufgefangen wird. Ein Capnograph (CAPNOLOG, Drägerwerke AG, Lübeck) registriert die CO₂-Konzentration der Ausatemluft.



a) Das Inhalationssystem (links) mit Lungen-sonde und der Emissionscomputertomograph



b) Das Computerauswertesystem

Abb. 2.1.: Ansicht der Gesamtanlage der TOMOMATIC 64
(Medimatic, Kopenhagen, Dänemark)

Während der gesamten Untersuchung mißt eine über der rechten Lunge platzierte Sonde den zeitlichen Verlauf der Aktivität in der Lunge. Aus dieser Lungenkurve wird die für die Flußberechnung notwendige Eingangsfunktion erstellt.

2.1.2 Der Emissionscomputertomograph

Der Emissionscomputertomograph mißt die Zahl der bei lokalen radioaktiven Zerfällen emittierten Photonen der 81-keV-Gamma-Strahlung. Dazu werden 64 Szintillationskristalle aus NaI verwendet. Diese Kristalle von 12 x 2 x 1,3 cm Größe sind zu je 16 auf einer Detektorbank dicht nebeneinanderliegend angeordnet. Jedem der Kristalle sind drei konvergierende Kollimatoren mit einer Fokuslänge von 11,5 cm vorgeschaltet, wodurch drei Schichten von je 2 cm Breite im Abstand von je 4 cm determiniert werden. Die vier Detektorbänke stehen im Quadrat zueinander. Sie rotieren 6 mal pro Minute um den Kopf des Patienten, wobei sich ein Gesichtsfeld von 80 Winkelprojektionen für eine 360°-Rotation ergibt. Durch die schnelle Rotation soll eine praktisch gleichzeitige Aufnahme der verschiedenen Winkelprojektionen erreicht werden (s. Abb. 2.2).

Jeder Kristall wird von drei Photomultipliern gesehen, die die gemessenen Impulsraten verstärken. Aus diesen 192 Kanälen werden die Impulsraten über Linearverstärker, Schichtentrenner und Energiediskriminator weitergeleitet. Ein Address-Encoder verschlüsselt die Information der Kanalzugehörigkeit der Impulsraten. Über einen optischen Leiter erfolgt schließlich die Übermittlung der Impulsraten vom rotierenden System zur Weiterverarbeitung in das stationäre Computersystem. Da die Gamma-Strahlung des Xenon-133 relativ niederenergetisch ist, wurde das Meßsystem auf hohe Sensitivität ausgerichtet. Sie beträgt 170 000 counts/sec/ μ Ci/ml. Bei einer Zählrate von durchschnittlich 600 000 counts/min während der Untersuchung ergibt sich daraus im Zentrum der Rotation eine räumliche Auflösung von 1,7 cm (FWHM) innerhalb der Schichten und von 3 cm zwischen den Schichten.

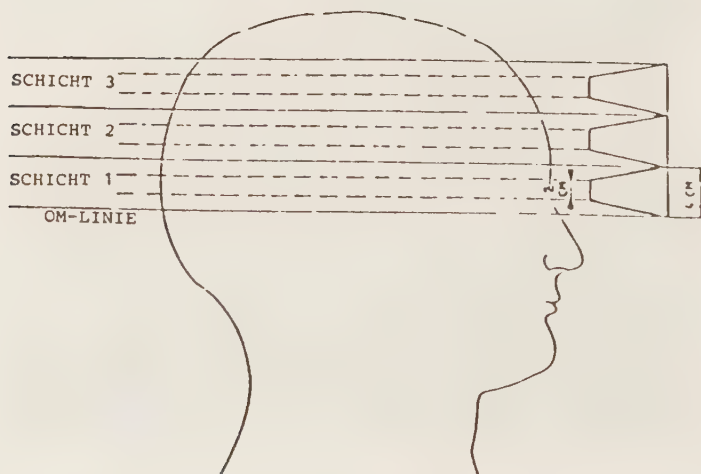


Abb. 2.2: Anordnung der Detektorbänke mit den Kollimatoren (oben) und Lage der dadurch definierten Schnittebenen in Bezug auf die Orbito-Meatal-(OM)-Linie

2.1.3 Die Computerauswerteeinheit

Die Computereinheit befindet sich in einem Nebenraum, um zu vermeiden, daß die regionale Hirndurchblutung des Patienten durch Arbeitsgeräusche beeinflusst wird. Die Computeranlage besteht aus einem Terminal, einer Disk-Anlage, wo Programme und Patientenstudien gespeichert werden können, und einer Floppy-disk-Anlage, auf der die aktuelle Patientenstudie aufgenommen wird. Weiter sind ein Schreibgerät und ein Farbbildschirm angeschlossen. Über eine optische Schranke werden die gemessenen Zählraten von der rotierenden Kamera zur stationären Computereinheit weitergeleitet. Hier wird die Anzahl der Counts in jeder der vier Untersuchungsminuten und von jedem der 192 Detektoren erfaßt und auf dem Terminal wiedergegeben. Daraus entsteht je Minute und Schicht ein axiales Xenon-Verteilungsbild (32 x 32 Matrix), also insgesamt 12 Verteilungsbilder. Es folgt die Rekonstruktion der Flußbilder nach dem von KANNO und LASSEN entwickelten Algorithmus (48). Die fertigen Bilder erscheinen auf dem Farbbildschirm, wobei die Farbkodierung den rCBF-Werten (ml/100g/min) entspricht. 5 Bildpunkte (Pixel) entsprechen dabei einem realen Abstand von 1,7 cm.

2.2 BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHUNGSVORGANGES

2.2.1 Technische Vorbereitungen (Kalibrierung)

Vor Beginn der Untersuchung wurden Empfindlichkeitsunterschiede der 192 Detektorkanäle korrigiert. Hierzu wurde ein Phantom mit destilliertem Wasser und Xenon-133 gefüllt. Die Radioaktivität im Phantom sollte so hoch sein, daß sich eine mittlere Zählrate von 500 bis 800 counts/sec je Kanal ergab. Während der Kalibrierung wurden bis zu 200 Stichproben von je 5 Sekunden Dauer gemessen. Danach erschien eine Liste der Kanäle, deren Zählraten um mehr als 60 % von der mittleren Zählrate abwichen. Diese Kanäle wurden während der Inhalationsstudie durch einen Mittelwert zweier benachbarter Kanäle ersetzt.

2.2.2 Untersuchung des Patienten

Nach Aufklärung des Patienten wurden zunächst seine Kopfmaße ausgemessen, nämlich der Abstand zwischen beiden Schläfen in Höhe der Orbito-Meatal-Linie und etwa 10 cm darüber sowie der jeweils zugehörige fronto-okzipitale Durchmesser. Hierbei wurden die beiden unteren Schichten als gleich groß angenommen. Nun wurde der Patient auf einer Liege gelagert. Der Raum war während der Untersuchung leicht abgedunkelt, Geräusche wurden soweit wie möglich unterdrückt. Der Patient war aufgefordert, ruhig und gleichmäßig zu atmen und sich nicht zu bewegen. In der Regel hielt der Patient die Augen geschlossen. Mit Hilfe eines durchsichtigen Plastikkastens wurde der Kopf so ausgerichtet, daß die Orbito-Meatal-Linie mit einer entsprechenden Markierung zur Deckung kam. Auf diese Weise konnten durch Verstellen der Liege die Schnittebenen der drei Schichten festgelegt werden.

Der Patient wurde nun mit einem Mundstück an das Inhalationssystem angeschlossen. Eine Nasenklemme verhinderte die Nasenatmung. Hierauf folgte eine 30 Sekunden dauernde Hintergrund-Messung, während der der Patient noch Raumluft atmete. Anschließend wurde die Lungensonde über der rechten Lunge platziert. Sie registrierte den zeitlichen Verlauf der Xenon-Konzentration in der Lunge und kontrollierte gleichzeitig Atemfrequenz und -tiefe.

Schließlich begann eine 1-minütige Inhalationsphase, während der Patient das Xenon/Luft-Gemisch aus einem geschlossenen System einatmete. Darauf folgte die Auswaschphase: 3 Minuten lang atmete der Patient nur noch Raumluft ein, während er das Xenon/Luft-Gemisch in die Auffangvorrichtung abatmete. Nach diesen vier Minuten war für den Patienten die Untersuchung beendet.

Mit einem Capnographen wurde während der Untersuchung die endexpiratorische CO_2 -Konzentration registriert. Bei einem Teil der Patienten wurden anschließend noch die arteriellen Blutgase (PCO_2 und PO_2) bestimmt, wobei die Arteria radialis punktiert wurde, und die Gase nach der Astrup-Methode im Blutgasanalysator (TECHNICON BG II, Technicon, USA) gemessen wurden.

Bei einer bestimmten Gruppe von Patienten wurde nach der Untersuchung in oben beschriebener Weise im Abstand von 30 Minuten 1 g des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid (Diamox^R) intravenös verabreicht. Nach weiteren 15 Minuten wurde die Durchblutungsmessung wiederholt.

2.3 REKONSTRUKTION DER FLUSSBILDER

Während der vier Untersuchungsminuten wurden von den 192 Detektoren die Zählraten gemessen, wobei eine Verzögerung zwischen Beginn der Inhalation und Anflutung im Gehirn von 10 Sekunden angenommen wurde. Nachdem die Zählraten der Hintergrund-Messung subtrahiert worden waren, entstanden für jede Schicht vier axiale Xenon-Verteilungsbilder. Diese stellten die erste Minute (Xenon-Anflutung) und die zweite bis vierte Minute (Xenon-wash-out) der Studie dar. Aus der Lungenkurve ergab sich die sog. Eingangsfunktion (Abb. 2.3.a). Die Berechnung der regionalen Flußwerte (ml/100g/min) erfolgte nun nach dem Algorithmus, den KANNO und LASSEN 1979 als Kombination aus dem "sequence-of-picture"- und dem "early-picture"-Verfahren entwickelt hatten (48, 19).

2.3.1 Der Kanno-Lassen-Algorithmus

Für die regionale Hirndurchblutungsmessung mit der Xenon-133 D-SPECT gilt als Voraussetzung, daß die gemessenen Zählraten C_i in einem bestimmten Bildpunkt i direkt proportional zur Xenonkonzentration im Gewebe X_i sind.

Die Verlaufskurve der Xenonkonzentration (und damit die der Zählraten) im Bildpunkt i wird bestimmt durch die Menge des während der Inhalationsphase anflutenden Xenon (Input-function) und durch den monoexponentiell verlaufenden Xenonkonzentrationsabfall während der Auswaschphase (Output-function).

Hierbei lautet die Gleichung der Input-function:

$$J_1(t) = f_1 \cdot C_a(t)$$

d. h., die Menge des angefluteten Xenon ist abhängig vom Blutfluß f_1 und von der arteriellen Xenonkonzentration $C_a(t)$. Unter der Annahme, daß die arterielle Xenonkonzentration direkt proportional zur gemessenen Lungenkonzentration $C_L(t)$ ist, mit B als Proportionalitätsfaktor, lautet die Gleichung:

$$J_1(t) = f_1 \cdot B \cdot C_L(t)$$

Die Gleichung der exponentiell verlaufenden Output-function lautet:

$$o_1(t) = e^{-f_1 / \lambda_1 \cdot t}$$

wobei λ_1 den Löslichkeitskoeffizienten von Xenon im Hirngewebe bezeichnet.

Nach Verknüpfung von Input- und Output-function und Laplace-Transformation lautet die Gleichung mit $k_1 = f_1 / \lambda_1$:

$$C_1(t)_{t_1 \rightarrow t_2} = \int_{t_1}^{t_2} B \cdot \lambda_1 k_1 e^{-k_1 t} \int_0^t C_L(u) \cdot e^{k_1 u} du dt$$

2.3.2 Berechnung der Flußwerte

Nachdem die axialen Xenon-Verteilungsbilder aus den gemessenen Zählraten erstellt sind, erfolgt die Berechnung der regionalen Flußwerte f_i . Nach dem Kanno-Lassen-Algorithmus werden k_i -Werte bestimmt, die bei bekanntem Löslichkeitskoeffizienten λ_i in Flußwerte umgerechnet werden können.

Die Näherung für k_i -Werte erfolgt nach zwei von CELSIS beschriebenen Methoden (19):

Die **sequence-of-picture-Methode** analysiert die Dynamic der Xenon-Anflutung und des Auswaschvorganges in einem bestimmten Bildpunkt i. Es werden dabei die Zählraten C_i der vier Untersuchungsminuten miteinander verglichen.

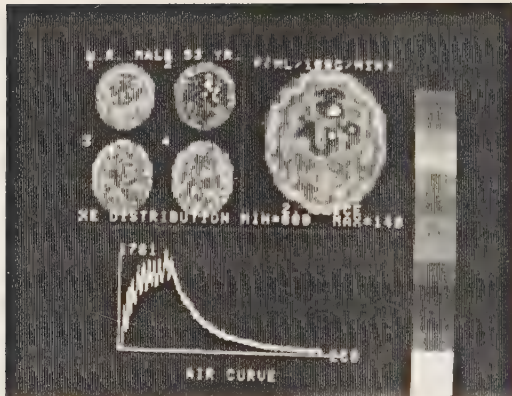
Die **early-picture-Methode** stellt den Unterschied der Xenon-Verteilung in den verschiedenen Bildpunkten nach der Anflutungsphase in den Vordergrund. Es wird dabei für jeden Bildpunkt ein Mittelwert aus den Zählraten der ersten zwei Minuten gebildet.

Hieraus berechnet der Computer in einem iterativen Verfahren durch Vergleich der gemessenen Zählraten mit tabellarischen Zählraten eine k_i -Matrix, die für Compton-Streustrahlen korrigiert wird. Hierbei wurde vor Beginn der Berechnung in der untersten Schicht der Nasenrachenraum ausgespart. Schließlich ergibt sich für die regionale Hirndurchblutung mit $\lambda_i = 0,85$ ml/g als normalem Verteilungskoeffizient für graue Substanz und normalen Hämatokrit:

$$f_i = k_i \cdot \lambda_i$$

$$f_i = k_i \cdot 0,85 \cdot 100 \text{ (ml/100g/min)}$$

Auf diese Weise wurden für jeden Patienten drei axiale Flußbilder errechnet (Abb. 2.3.b).



a) Lungenkurve mit vier regionalen Xenon-Verteilungsbildern und rekonstruiertem Flußbild der Schicht 2

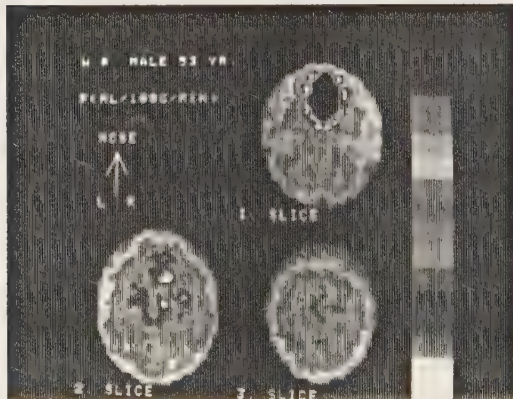


Abb. 2.3: b) Axiale Flußbilder der Schichten 1, 2 und 3 eines Normalpatienten

2.4 SPEZIELLE AUSWERTETECHNIK DER FLUSSBILDER

Die Flußbilder wurden zunächst visuell beurteilt. Da das Verfahren jedoch besonders die Angabe der regionalen Hirndurchblutung in absoluten Zahlenwerten (ml/100g/min) ermöglicht, wurden die Flußwerte bestimmter Areale durch Einteilung in sog. regions of interest (ROI) ermittelt. Um verschiedene Patienten miteinander vergleichbar zu machen, war eine Standardisierung dieser ROI notwendig.

2.4.1 Visuelle Beurteilung

Bei der Betrachtung der funktionellen Flußbilder wurden zunächst Vergleiche mit bekannten morphologischen Strukturen angestellt, wie z. B. Erkennen des Kleinhirns oder der Ventrikel.

Bei der Untersuchung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung wurde aber auch die Lokalisation von Niederflußarealen im Vergleich zu Zonen verminderter Dichte im Transmissionscomputertomogramm beurteilt. Hierbei erklärten zwei unabhängige Beobachter die Durchblutung eines Gebiets gegenüber der Gegenseite für vermindert, wenn ein Unterschied von mehr als zwei Farbabstufungen bestand. Um die Ausdehnung solcher Gebiete zu bestimmen, wurde jede Schicht in der Mittellinie halbiert und jede Halbschicht in sechs Areale unterteilt, die in der Mittellinie gleich große Abstände aufwiesen. Auch die Ausdehnung von Zonen verminderter Dichte im Transmissionscomputertomogramm wurde nach dieser Einteilung ermittelt.

2.4.2 Einteilung in Regions of Interest (ROI)

Mit Hilfe eines speziellen Computerprogramms konnten beliebig gestaltete Gebiete umfahren, und deren mittlerer Blutfluß in absoluten Zahlenwerten (ml/100g/min) bestimmt werden. Um jedoch verschiedene Patienten miteinander vergleichen zu können, wurden die Schichtbilder in standardisierte Regions of Interest eingeteilt (Abb. 2.4):

Jede Schicht wurde in der Mitte halbiert, wodurch Halbschichten entstanden. Der Beginn der ROI wurde mit je 5 Pixel Abstand rechts und links von dieser Mittellinie festgesetzt, um Asymmetrien und Anschnitte großer Gefäße auszuschließen. Im Gehirn entspricht dies einem Abstand von 1,7 cm. Hierauf wurde jede Halbschicht in sechs Areale mit in der Mittellinie gleich großen Abständen unterteilt, so daß insgesamt Zwölfteilschichten entstanden. Diese Areale repräsentierten ein Volumen (Voxel) von 18 cm³ (frontal oder okzipital) bis zu 36 cm³ (temporal oder parietal). Die Zwölfteilschichten wurden gegen den Uhrzeigersinn numeriert. Bei der untersten Schicht wurden nur die sechs okzipital gelegenen Areale bewertet, da der frontale Teil der Schicht meist vom Nasenrachenraum bestimmt wurde.

Mit dieser Einteilung in ROI erhielt man pro Schicht die absoluten Flußwerte der Zwölfteilschichten (ZSF = Zwölfteilschichtenfluß) sowie einen Mittelwert der Zwölfteilschichten einer Halbschicht (HSF = Halbschichtenfluß). Außerdem konnten Relativwerte gebildet werden, indem (rechts zu links)-Quotienten errechnet wurden, so daß Zwölfteilschichtquotienten (ZSQ) und Halbschichtquotienten (HSQ) entstanden.

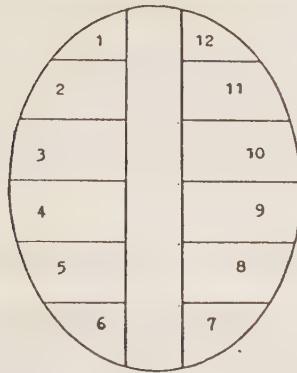
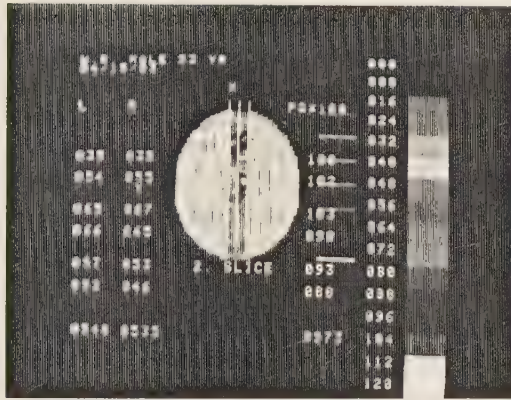


Abb. 2.4: Einteilung eines Flußbilds in standardisierte Regions of Interest (Zwölfteilschichten) und Numerierung der ROI entgegen dem Uhrzeigersinn, beginnend mit 12.00.

3. AUSWAHL DES PATIENTENGUTS

3.1 ERSTELLUNG EINES NORMALKOLLEKTIVS

Bevor die regionale Hirndurchblutung bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung beurteilt werden konnte, war es notwendig, ein Vergleichskollektiv von sog. Normalpatienten zu erstellen. Hierzu wurden im Zeitraum von 1982 bis 1983 35 Personen (26 Männer und 9 Frauen) ausgewählt. Bei diesen Patienten wurde neben einer klinisch-internistischen Untersuchung der Laborstatus erhoben und ein Elektrokardiogramm sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt. Außerdem wurde eine neurologische Untersuchung von erfahrenen Neurologen oder Neurochirurgen durchgeführt. Zur weiteren Abklärung erfolgte die Messung der regionalen Hirndurchblutung, wobei nach Abschluß aller Untersuchungen eine hirnnorganische Erkrankung weitgehend ausgeschlossen werden konnte.

Das mittlere Alter dieser Normalpatienten betrug 44 ± 12 Jahre, wobei der jüngste Patient 19, der älteste 72 Jahre alt war. Alle Patienten waren Rechtshänder.

Zum Ausschluß von Patienten aus dem Normalkollektiv führten folgende Kriterien:

- Hinweise auf hirnnorganische Erkrankungen, insbesondere auf zerebrovaskuläre Erkrankungen im Sinne einer ischämischen Attacke, eines abgelaufenen Schlaganfalls oder einer generalisierten Gefäßsklerose.
- Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die zu einer Störung der Xenoninhalation oder -diffusion führen könnten.
- Mangelnde Kooperation des Patienten, d. h. der Patient durfte sich während der Untersuchung nicht bewegen, mußte spontan atmen und das Mundstück mit den Lippen dicht umschließen.
- Arterieller CO_2 -Partialdruck (P_aCO_2) unter 32 oder über 42 mmHg; innerhalb dieses Bereichs wurden entsprechend der Ergebnisse von KREISIG (56) keine Korrekturen der Durchblutungswerte bezüglich des P_aCO_2 durchgeführt.

- Technische Mängel der Hirndurchblutungsmessung wie Rekonstruktionsartefakte und schlechte Positionierung.

Um zu überprüfen wie sich die regionale Hirndurchblutung von Normalpatienten nach Verabreichung von Azetazolamid verändert, wurden weitere 15 männliche Normalpatienten untersucht.

Diese bildeten ein zweites Normalkollektiv, wobei 30 Minuten nach einer rCBF-Messung unter Ruhebedingungen 1 g Azetazolamid intravenös im Bolus verabreicht und nach weiteren 15 Minuten die rCBF-Messung wiederholt wurde. Bei diesen Patienten handelte es sich um Rechtshänder mit einem mittleren Alter von 38 ± 9 Jahren.

3.2 ERSTELLUNG EINES KOLLEKTIVS VON PATIENTEN MIT ZEREBROVASKULÄREN ERKRANKUNGEN

Ziel der Arbeit war es, zu ermitteln, wie sich die regionale Hirndurchblutung von Patienten mit zerebralen Ischämien mit der Xenon-133 D-SPECT darstellt. Dazu war es erforderlich, ein streng selektiertes Patientengut zu untersuchen.

3.2.1 Auswahl der Patienten

Voraussetzung für die Aufnahme ins Kollektiv der Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen war die Erhebung einer Anamnese und die klinisch-neurologische Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt. Hierbei wurden Patienten ausgewählt, deren Vorgeschichte und klinischer Befund auf Durchblutungsstörungen im Versorgungsgebiet der Arteria carotis interna, der Arteria cerebri media oder ihrer Äste schließen ließen (74).

Als weiteres Auswahlkriterium wurde bei allen Patienten eine angiographische Darstellung der Carotiden und der Vertebralarterien gefordert. Dabei wurde in den meisten Fällen eine trans-femorale selektive Katheterangiographie in Seldinger-Technik durchgeführt (76).

In einigen Fällen wurden auch die Ergebnisse der digitalen Subtraktionsangiographie herangezogen (16). Bewertet wurden Verschlüsse und Stenosen der Arteria carotis interna (ICA), der Arteria cerebri media (MCA) und ihrer Äste. Als unauffällig wurden solche Gefäße bezeichnet, die keine Stenosen mit einer Einengung des Gefäßlumens um mehr als 30 % oder Plaques aufwiesen, wobei leichte Wandunregelmäßigkeiten erlaubt waren.

Zum Ausschluß aus dem Kollektiv der Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen führten folgende Kriterien:

- Verschuß der Arteria subclavia mit sog. Subclavia-Steal-Syndrom.
- Verschlüsse der Vertebralarterien oder der Arteria basilaris mit vertebro-basiliären Attacken.
- Knickstenosen (sog. Kinking) der Carotiden.
- Vor der Hirndurchblutungsmessung durchgeführte Operationen an Hals- oder Hirngefäßen (Thrombendarteriektomie, extra-intra-kranieller arterieller Bypass).

Außerdem führten folgende Kriterien in gleicher Weise wie bei den Normalpatienten zum Ausschluß aus dem Kollektiv:

- Erkrankungen der Atemwege und der Lunge.
- Mangelnde Kooperation des Patienten.
- Arterieller CQ₂-Partialdruck unter 32 oder über 42 mmHg.
- Technische Mängel der Untersuchung: Rekonstruktionsartefakte und schlechte Positionierung.

Auf diese Weise wurde ein Kollektiv von 152 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen erstellt. Im Zeitraum vom 28.5.1982 bis zum 2.4.1985 wurde bei 122 Männern und 30 Frauen die regionale Hirndurchblutung gemessen. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 54 ± 11 Jahre, wobei der jüngste Patient 15, der älteste 73 J. alt war. 142 Rechtshänder und 10 Linkshänder befanden sich im Kollektiv. Bei allen Patienten wurde eine rCBF-Messung unter Ruhebedingungen durchgeführt, während bei einem Teil der Patienten, 37 Männern und 9 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 54 ± 11 Jahren die rCBF-Messung 15 Min. nach Gabe von Azetazolamid wiederholt wurde.

3.2.2 Einteilung der Patienten nach klinischen und angiographischen Kriterien

Entsprechend ihrer neurologischen Symptomatik wurden die Patienten in drei verschiedene Gruppen eingeteilt.

Als Patienten mit TIA (= transitorische ischämische Attacke) wurden 45 Patienten eingeordnet, deren neurologische Ausfälle sich innerhalb von 24 Stunden vollständig zurückgebildet hatten.

Weitere 43 Patienten litten an Beschwerden, die als PRIND (= prolonged reversible ischämisches neurologisches Defizit) bezeichnet wurden. Bei ihnen fanden sich neurologische Ausfälle als Folge einer Ischämie, die länger als 24 Stunden anhielten, sich jedoch nach längstens 3 Monaten wieder vollständig zurückgebildet hatten.

64 Patienten hatten Beschwerden im Sinne eines abgelaufenen Schlaganfalls, CS (= completed stroke), wobei ihre ischämisch bedingten neurologischen Ausfälle keine oder nur minimale Rückbildungstendenz zeigten. Dabei variierte das Ausmaß ihres Defizits von einer leichten Schwäche einer Extremität bis zu einer kompletten Hemiplegie.

Bei allen Patienten wies die neurologische Symptomatik auf eine Ischämie in einer Hemispäre (= betroffene Seite, BS) hin, während die andere Hemispäre (= kontralaterale Seite, KS) asymptomatisch blieb.

Sämtliche Patienten waren angiographiert worden, und zwar 59 % innerhalb derselben Woche wie die rCBF-Messung, weitere 17 % im Abstand von 14 Tagen und 24 % im Abstand von höchstens einem Monat. Nach den dort erhobenen Befunden erfolgte eine weitere Unterteilung der Gruppen, wobei Patienten mit einseitigen Gefäßverschlüssen oder -stenosen, zweiseitige Gefäßprozessen und Patienten, die trotz neurologischer Symptomatik unauffällige Angiographiebefunde aufwiesen, unterschieden wurden.

Eine Übersicht über diese Gruppen mit der Anzahl der Patienten, dem jeweiligen Durchschnittsalter, der Art der Angiographiebefunde und dem Abstand zwischen Eintritt der neurologischen Symptomatik

und rCBF-Messung zeigt Tabelle 3.1. Hierbei ist die Untergruppe der Patienten gesondert aufgeführt, bei denen zusätzlich zur Ruhe-messung der Hirndurchblutung eine Wiederholung der rCBF-Messung nach Gabe von Azetazolamid erfolgte.

3.2.3 Berücksichtigung weiterer technischer Untersuchungen

Neben den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und der Angiographie wurden auch die Befunde der kranialen Transmissions-Computertomographie berücksichtigt. Hierbei wurde die Röntgendichte des Hirngewebes auf Schnittbildern dargestellt, womit die morphologische Struktur des Gewebes beurteilt werden konnte (84).

Bei 132 der 152 Patienten lagen Computertomogramme mit Befunden von darin erfahrenen Ärzten vor. 77 % dieser Computertomographien wurden innerhalb derselben Woche wie die rCBF-Messung durchgeführt, weitere 8 % innerhalb eines Abstands von 14 Tagen und 5 % innerhalb eines Monats; bei den restlichen Untersuchungen (10 %) war der Abstand größer als ein Monat.

Diese Computertomogramme konnten zum direkten Vergleich mit den Flußbildern der rCBF-Messung herangezogen werden. Ein unabhängiger Beobachter beurteilte dabei die Ausdehnung von Zonen verminderter Dichte.

Tab. 3.1: Überblick über die Einteilung in klinisch und angiographisch definierte Untergruppen im Kollektiv der Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen

a) Anzahl der Patienten (N) und Durchschnittsalter in den verschiedenen Untergruppen .

KLINIK	N	ALTER ($\bar{x} \pm$ SD)	ANGIOGRAPHIEBEFUND	N	ALTER ($\bar{x} \pm$ SD)
Patienten mit rCBF-Messung unter Ruhebedingungen:					
CS	64	53 $\pm$ 11	einseitig	47	51 $\pm$ 11
			zweiseitig	17	58 $\pm$ 8
PRIND	43	54 $\pm$ 11	einseitig	29	54 $\pm$ 12
			zweiseitig	7	54 $\pm$ 6
			unauffällig	7	52 $\pm$ 10
TIA	45	54 $\pm$ 12	einseitig	27	53 $\pm$ 10
			zweiseitig	9	60 $\pm$ 8
			unauffällig	9	53 $\pm$ 17
Patienten mit rCBF-Messung vor und nach Gabe von Acetazolamid:					
CS	27	54 $\pm$ 11	einseitig	20	53 $\pm$ 11
			zweiseitig	7	58 $\pm$ 7
PRIND	9	55 $\pm$ 11	einseitig	7	55 $\pm$ 12
			zweiseitig	2	55 $\pm$ 6
TIA	10	53 $\pm$ 11	einseitig	6	51 $\pm$ 11
			zweiseitig	4	58 $\pm$ 8

b) Art der Angiographiebefunde in den verschiedenen Untergruppen

Patienten mit rCBF-Messung unter Ruhebedingungen:			
KLINIK	ANGIOGRAPHIEBEFUND	N	ART DER ANGIOGRAPHIEBEFUNDE
CS	einseitig	47	29 x ICA-O ⁺
			8 x ICA-S ⁺
			7 x MCA-O ⁺
			3 x MCA-S ⁺
	zweiseitig	17	4 x ICA-O + ICA-O
			11 x ICA-O + ICA-S
			2 x ICA-S + ICA-S
PRIND	einseitig	29	18 x ICA-O
			5 x ICA-S
			2 x MCA-O
			4 x MCA-S
	zweiseitig	7	5 x ICA-O + ICA-S
			2 x ICA-S + ICA-S
TIA	einseitig	27	20 x ICA-O
			5 x ICA-S
			1 x MCA-O
			1 x MCA-S
	zweiseitig	9	1 x ICA-O + ICA-O
			6 x ICA-O + ICA-S
			2 x ICA-S + ICA-S

+ : ICA-O = Okklusion der Arteria carotis interna

ICA-S = Stenose der Arteria carotis interna

MCA-O = Okklusion der Arteria cerebri media

MCA-S = Stenose der Arteria cerebri media

Patienten mit rCBF-Messung vor und nach Gabe von Azetazolamid:

KLINIK	ANGIOGRAPHIEBEFUND	N	ART DER ANGIOGRAPHIEBEFUNDE
CS	einseitig	20	14 x ICA-O ⁺ 3 x ICA-S ⁺ 3 x MCA-O ⁺
	zweiseitig	7	2 x ICA-O + ICA-S 5 x ICA-O + ICA-S
PRIND	einseitig	7	5 x ICA-O 1 x MCA-O 1 x MCA-S ⁺
	zweiseitig	2	2 x ICA-O + ICA-S
TIA	einseitig	6	5 x ICA-O 1 x ICA-S
	zweiseitig	4	4 x ICA-O + ICA-S

+ : ICA-O = Okklusion der Arteria carotis interna

ICA-S = Stenose der Arteria carotis interna

MCA-O = Okklusion der Arteria cerebri media

MCA-S = Stenose der Arteria cerebri media

c) Abstand zwischen Eintritt der neurologischen Symptomatik und rCBF-Messung (ΔT)

Patienten mit rCBF-Messung unter Ruhebedingungen:						
KLINIK	ANGIOGRAPHIEBEFUND	ANZAHL DER PATIENTEN MIT ΔT :				rezid.
		<1 Mon	1-3 Mon	4-6 Mon	>6 Mon	
CS	einseitig	1	22	10	14	-
	zweiseitig	1	7	4	5	-
PRIND	einseitig	2	10	8	2	7
	zweiseitig	1	3	3	0	0
	unauffällig	4	1	1	0	1
TIA	einseitig	2	9	2	0	14
	zweiseitig	1	1	0	0	7
	unauffällig	3	2	0	1	3
Gesamt	einseitig	5	41	20	16	21
	zweiseitig	3	11	7	5	7
	unauffällig	7	3	1	1	4
Patienten mit rCBF-Messung vor und nach Gabe von Acetazolamid:						
CS	einseitig	0	11	2	7	-
	zweiseitig	0	2	2	3	-
PRIND	einseitig	1	3	1	1	1
	zweiseitig	0	2	0	0	0
TIA	einseitig	1	3	0	0	2
	zweiseitig	0	0	0	0	4

4. ERGEBNISSE

4.1 ERGEBNISSE DER REGIONALEN HIRNDURCHBLUTUNGS- MESSUNG UNTER RUHEBEDINGUNGEN

Zunächst wurden rCBF-Messungen unter Ruhebedingungen, ohne durchblutungsverändernde Bedingungen wie Hyperventilation oder Gabe von Azetazolamid durchgeführt. Hierbei wurden den Meßergebnissen, die an einem Vergleichskollektiv von Normalpatienten gewonnen wurden, die Ergebnisse der rCBF-Messung bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung gegenübergestellt.

4.1.1 Normalwerte und Normgrenzen

Bei 35 Normalpatienten wurde eine Messung der regionalen Hirndurchblutung unter Ruhebedingungen durchgeführt. Die Schichtbilder dieser Patienten wurden in die beschriebenen standardisierten Regions of Interest eingeteilt. Hierauf wurden die jeweils vergleichbaren Halbschichtenflüsse (HSF) und Zwölftelschichtenflüsse (ZSF) der 35 Patienten gemittelt. Dabei wurden in Schicht 2 und 3 Mittelwerte für die gesamten Halbschichten berechnet, während in Schicht 1 nur die drei okzipital gelegenen Zwölftelschichten jeder Hemisphäre gemittelt wurden, da der frontal gelegene Teil der Schicht vom Nasenrachenraum bestimmt wurde.

Außerdem wurden sowohl für die Zwölftelschichtenquotienten (ZSQ) als auch für die Halbschichtenquotienten (HSQ) Mittelwerte errechnet.

Tabelle 4.1 zeigt diese Normalwerte mit Ihren Standardabweichungen. Hierbei wiesen die temporo-parietal gelegenen Zwölftelschichten die höchsten Flußwerte auf. Die Durchblutungswerte der Schicht 3 lagen im Durchschnitt um 5 ml/100g/min niedriger als die der Schicht 2, wobei diese Differenz in den sechs frontal gelegenen Zwölftelschichten höher war als in den sechs okzipital gelegenen Zwölftelschichten. Die Differenz zwischen den Flußwerten der rechten und linken Hemisphäre war in den Schichten 1, 2 und 3 mit durchschnittlich 0,7 ml/100g/min gering.

Als Beurteilungskriterium für die Flußwerte von Patienten mit hirnorganischen Erkrankungen wurden entsprechend den mittleren Flußwerten der Normalpatienten untere Normgrenzen berechnet. Diese wurden als Differenz der zweifachen Standardabweichung vom Mittelwert festgesetzt (Mittelwert $- 2s$). Auch für die (rechts zu links)-Quotienten wurde jeweils ein Normalbereich (Mittelwert $\pm 2s$) festgelegt.

Diese Normgrenzen sind in Tabelle 4.2 wiedergegeben.

Tab. 4.1: Normalwerte für Zwölftelschichtenflüsse und Halbschichtenflüsse (ZSF, HSF; ml/100g/min) und (rechts zu links)-Quotienten (ZSQ, HSQ) bei 35 Normalpatienten unter Ruhebedingungen

Schicht 1:

frontal



ZSF links ($x \pm s_x$)	ZSF rechts ($x \pm s_x$)	ZSQ ($x \pm s_x$)
51 ± 10	52 ± 9	$1,03 \pm 0,12$
60 ± 9	57 ± 10	$0,97 \pm 0,10$
48 ± 10	47 ± 8	$1,01 \pm 0,11$
HSF links	HSF rechts	HSQ
53 ± 8	52 ± 7	$1,00 \pm 0,08$

Schicht 2:

ZSF links	ZSF rechts	ZSQ
45 ± 8	49 ± 10	$1,10 \pm 0,16$
63 ± 8	66 ± 8	$1,05 \pm 0,09$
75 ± 9	77 ± 9	$1,02 \pm 0,08$
70 ± 9	69 ± 7	$1,00 \pm 0,06$
60 ± 7	59 ± 7	$1,00 \pm 0,06$
51 ± 7	50 ± 8	$0,97 \pm 0,08$
HSF links	HSF rechts	HSQ
61 ± 7	61 ± 6	$1,02 \pm 0,07$

Schicht 3:

ZSF links	ZSF rechts	ZSQ
36 ± 9	38 ± 9	$1,06 \pm 0,15$
57 ± 9	57 ± 8	$1,01 \pm 0,11$
68 ± 8	70 ± 8	$1,03 \pm 0,07$
67 ± 8	68 ± 7	$1,01 \pm 0,06$
61 ± 9	61 ± 9	$1,00 \pm 0,07$
45 ± 10	46 ± 10	$1,02 \pm 0,10$
HSF links	HSF rechts	HSQ
46 ± 7	57 ± 8	$1,02 \pm 0,07$

Tab. 4.2: Normgrenzen der Zwölfteilschichtenflüsse und Halbschichtenflüsse sowie (rechts zu links)-Quotienten unter Ruhebedingungen

Schicht 1:
frontal



ZSF-Grenzen links ($\bar{x} - 2s_x$)	ZSF-Grenzen rechts ($\bar{x} - 2s_x$)	ZSQ-Grenzen ($\bar{x} + 2s_x$)
31	34	0,79 ; 1,27
42	37	0,77 ; 1,17
28	31	0,79 ; 1,23
HSF-Grenze links	HSF-Grenze rechts	HSQ-Grenzen
37	38	0,84 ; 1,16

Schicht 2:

ZSF-Grenzen links	ZSF-Grenzen rechts	ZSQ-Grenzen
29	29	0,78 ; 1,42
47	50	0,87 ; 1,23
57	59	0,86 ; 1,18
52	55	0,88 ; 1,12
46	45	0,88 ; 1,12
37	34	0,81 ; 1,13
HSF-Grenze links	HSF-Grenze rechts	HSQ-Grenzen
47	49	0,88 ; 1,16

Schicht 3:

ZSF-Grenzen links	ZSF-Grenzen rechts	ZSQ-Grenzen
18	20	0,76 ; 1,36
39	41	0,79 ; 1,23
52	54	0,89 ; 1,17
51	54	0,89 ; 1,13
43	43	0,86 ; 1,14
25	26	0,82 ; 1,22
HSF-Grenze links	HSF-Grenze rechts	HSQ-Grenze
42	41	0,88 ; 1,16

4.1.2 Die regionale Hirndurchblutung unter Ruhebedingungen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung

4.1.2.1 Halbschichtenvergleich

Zunächst wurden die Halbschichtenflüsse (HSF) und Halbschichtenquotienten (HSQ) zur Auswertung herangezogen, wobei zuerst die Schichten 2 und 3 beurteilt wurden, die die regionale Hirndurchblutung der Großhirnhemisphären darstellen.

Hierbei wurden die Halbschichtenflüsse auf der betroffenen Seite (BS) und auf der kontralateralen, asymptomatischen Seite (KS) innerhalb der verschiedenen Untergruppen von Patienten gemittelt.

Außerdem wurden Halbschichtenquotienten als Ausdruck für die Seitendifferenz zwischen betroffener und nicht betroffener Hemisphäre gebildet. Um die Quotienten von der Seite der neurologischen Symptomatik unabhängig zu machen, wurden die Halbschichtenflüsse der betroffenen Seite durch die der kontralateralen Seite dividiert und die Differenz zum Mittelwert des Normalkollektivs gebildet ($HSQD = 1,02 - BS/KS$). Diese Quotientendifferenzen wurden innerhalb der verschiedenen Patientengruppen gemittelt.

Zur Beurteilung der Sensitivität der Methode wurde festgelegt, daß ein Patient dann als krank erkannt werden sollte, wenn einer der Halbschichtenflüsse in Schicht 2 oder Schicht 3 unterhalb der Normgrenze oder einer der Halbschichtenquotienten außerhalb des Normalbereichs lag. Hierbei wurde neben den einzelnen Sensitivitäten für Halbschichtenflüsse und Halbschichtenquotienten auch eine Kombination aus beiden Bewertungsverfahren berücksichtigt.

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Halbschichtenvergleichs bei den Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung getrennt nach den angiographisch definierten Untergruppen dargestellt.

Ergebnisse des Halbschichtenvergleichs bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch einseitigem Gefäßbefund:

In einer Graphik wurden die Halbschichtenflüsse der betroffenen Hemisphäre und der kontralateralen Hemisphäre innerhalb der Patientengruppen mit CS, PRIND und TIA getrennt nach Schicht 2 und Schicht 3 aufgetragen (s. Abb. 4.3). Hierbei wurden Mittelwerte dieser Halbschichtenflüsse gebildet und mit der zweifachen Standardabweichung im Vergleich zum Normalbereich eingezeichnet. Dieser Normalbereich wurde in Schicht 2 mit 61 ± 13 ml/100g/min und in Schicht 3 mit 57 ± 15 ml/100g/min festgelegt, wobei der geringe Seitenunterschied der Normalwerte zwischen rechter und linker Hemisphäre unberücksichtigt blieb. Wie die Graphik zeigt, lag nur der Mittelwert der Patienten mit CS in Schicht 2 auf der betroffenen Seite unterhalb der unteren Normgrenze, während die Mittelwerte der Patienten mit PRIND und TIA im unteren Normbereich lagen. Die Mittelwerte der kontralateralen Seite befanden sich bei allen Gruppen innerhalb des Normalbereichs.

Eine tabellarische Zusammenstellung der mittleren Halbschichtenflüsse und Quotientendifferenzen (Tab. 4.4) verdeutlicht, daß auf der betroffenen Seite die Patienten mit CS die niedrigsten Flußwerte hatten, während die Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik (PRIND und TIA) keine signifikanten Unterschiede bei den mittleren Flußwerten aufwiesen. Auf der nicht betroffenen Seite war kein direkter Bezug zum Schweregrad der Erkrankung zu erkennen. So gab es keine Unterschiede zwischen den mittleren Flußwerten der Patienten mit CS und TIA, während die der Patienten mit PRIND höher lagen. Insgesamt lagen die mittleren Flußwerte der Schicht 3 um 5 ml/100g/min niedriger als die der Schicht 2, sowohl auf der betroffenen als auch auf der kontralateralen Seite. Im Seitenvergleich ergab sich ein Anstieg der Quotientendifferenzen mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik, wobei diese mittlere HSQD in Schicht 3 etwas höher lagen als in Schicht 2.

Tabelle 4.5 zeigt die Sensitivität der Methode bezüglich des Halbschichtenvergleichs. Hierbei brachten die Halbschichtenflüsse und -quotienten bei den Patienten mit CS die höchsten Sensitivitäten. Dagegen war die Sensitivität der Halbschichtenflüsse bei den Patienten mit PRIND und TIA deutlich niedriger, wobei bei den Patienten mit PRIND durch die Berücksichtigung des Seitenvergleichs eine Steigerung der Sensitivität gegenüber den Patienten mit TIA erzielt werden konnte.

In einer Kombination beider Bewertungsverfahren stieg die Sensitivität mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik an, jedoch blieb die Gesamtsensitivität bei den Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik mit 56 % und 62 % niedrig.

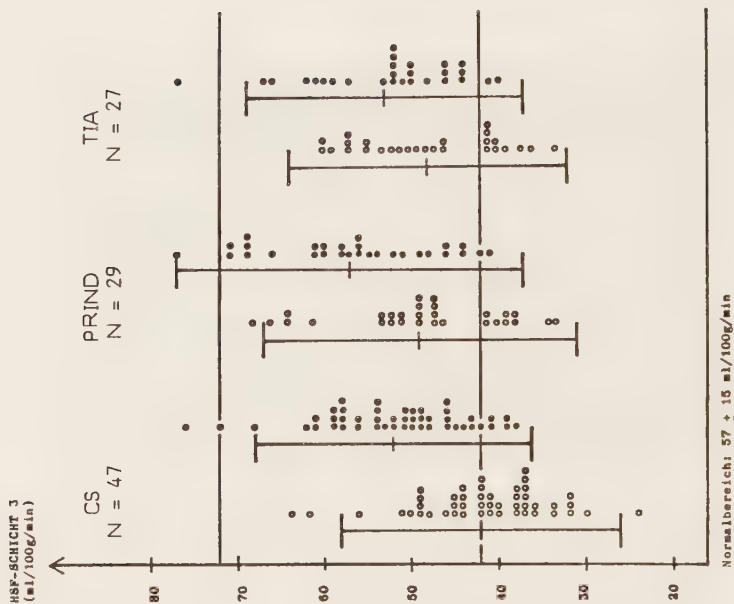
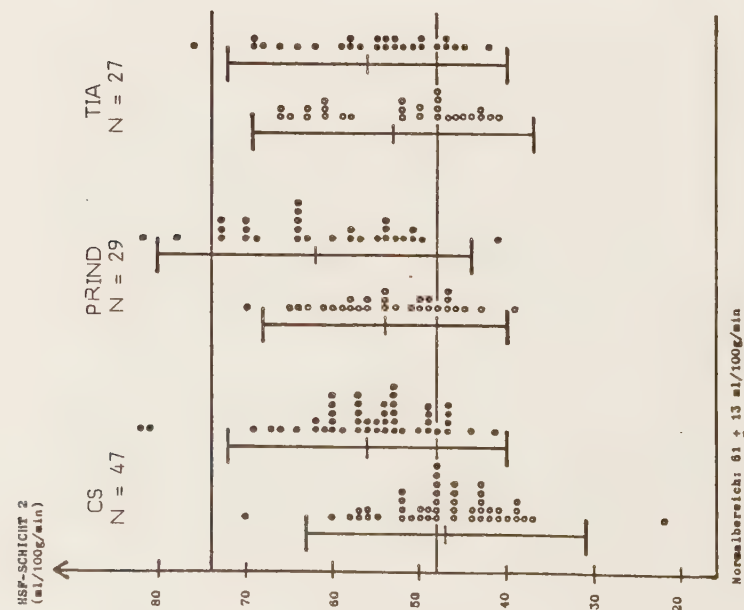


Abb. 4.3: Halbschichtenflüsse der betroffenen Hemisphäre (O = BS) und der asymptomatischen Hemisphäre (● = KS) bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch einseitigem Gefäßbefund

Tab. 4.4: Mittelwerte der Halbschichtenflüsse auf der betroffenen Seite (BS) und der kontralateralen Seite (KS) sowie Quotientendifferenzen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und einseitigem Gefäßbefund

Halbschichtenflüsse (Mittelwert $\pm$ s) ; ml/100g/min:					
KLINIK	N	Schicht 2		Schicht 3	
		BS	KS	BS	KS
CS	47	47 $\pm$ 8	56 $\pm$ 8	42 $\pm$ 8	52 $\pm$ 8
PRIND	29	54 $\pm$ 7	62 $\pm$ 9	49 $\pm$ 9	57 $\pm$ 10
TIA	27	53 $\pm$ 8	56 $\pm$ 8	48 $\pm$ 8	53 $\pm$ 8
Quotientendifferenzen (HSQD = 1,02 - BS/KS)					
		Schicht 2		Schicht 3	
CS	47	0,17 $\pm$ 0,10		0,21 $\pm$ 0,10	
PRIND	29	0,14 $\pm$ 0,09		0,17 $\pm$ 0,09	
TIA	27	0,07 $\pm$ 0,09		0,11 $\pm$ 0,09	
		Schicht 2 oder 3 [§]			
CS		0,23 $\pm$ 0,10			
PRIND		0,18 $\pm$ 0,08			
TIA		0,12 $\pm$ 0,09			

§ : Stärkster Quotient aus Schicht 2 oder Schicht 3

Tab. 4.5: Sensitivität der Halbschichtenflüsse, Halbschichtenquotienten und einer Kombination aus beiden bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und einseitigem Gefäßbefund.

MSF < Normgrenze:	BS	KS
CS	31/47 = 66 %	7/47 = 15 %
PRIND	9/29 = 31 %	1/29 = 3 %
TIA	11/27 = 41 %	5/27 = 19 %
MSQ außerhalb Normbereich:		
CS	37/47 = 79 %	
PRIND	17/29 = 59 %	
TIA	8/27 = 26 %	
MSF oder MSQ außerhalb Normbereich:		
CS	43/47 = 91 %	
PRIND	18/29 = 62 %	
TIA	15/27 = 56 %	

Bewertet wurde jeweils ein HSF oder MSQ in Schicht 2 oder Schicht 3.

Ergebnisse des Halbschichtenvergleichs bei Patienten mit einseitiger neurologischer Symptomatik (CS, PRIND und TIA) sowie angiographisch zweiseitigem Gefäßbefund:

Wie in Abbildung 4.6 zu sehen, lagen die Halbschichtenflüsse sowohl auf der klinisch betroffenen Seite als auch auf der asymptomatischen Seite im Mittel niedriger als die Flußwerte der Patienten mit einseitigem Gefäßbefund und entsprechender klinischer Symptomatik. Jedoch nur die Mittelwerte der Patienten mit CS lagen auf der betroffenen Seite unterhalb der unteren Normgrenze, während sich die Mittelwerte der Patienten mit PRIND und TIA noch im Normbereich befanden. Die mittleren Flußwerte der asymptomatischen Seite lagen, etwas höher als die der betroffenen Seite, im unteren Normalbereich.

Wie Tabelle 4.7 verdeutlicht, wiesen die Patienten mit CS auf der betroffenen Seite die niedrigsten Flußwerte auf, während die mittleren Halbschichtenflüsse der Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik (PRIND und TIA) etwa gleich waren. Auf der asymptomatischen Seite hatten wie bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß die Patienten mit PRIND die höchsten Flußwerte. So ergab sich im Seitenvergleich ein Anstieg der Quotientendifferenzen mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik. Im Vergleich zu den Quotientendifferenzen der Patienten mit angiographisch einseitigem Gefäßbefund brachten die Quotientendifferenzen in den Gruppen PRIND und TIA sowie beidseitigem Gefäßbefund weniger deutliche Ergebnisse.

Bei der Beurteilung der Sensitivität bezüglich des Halbschichtenvergleichs (Tabelle 4.8) zeigte sich, daß der Vergleich der Halbschichtenflüsse mit den unteren Normgrenzen in den Gruppen mit TIA, PRIND und CS eine um 10 - 26 Prozent höhere Sensitivität brachte, als bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß. Im Vergleich der Halbschichtenquotienten mit dem Normalbereich ergab sich für die Patienten mit CS mit 76 Prozent eine fast ebenso hohe Sensiti-

vität wie bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß, während die Patienten mit PRIND und TIA durch den Seitenvergleich in geringerem Maß als krank erkannt wurden. Die Kombination aus beiden Bewertungsverfahren brachte daher bei den Patienten mit PRIND und TIA keine zusätzliche Steigerung der Sensitivität, während bei den Patienten mit CS eine Steigerung der Sensitivität auf 82 Prozent möglich war.

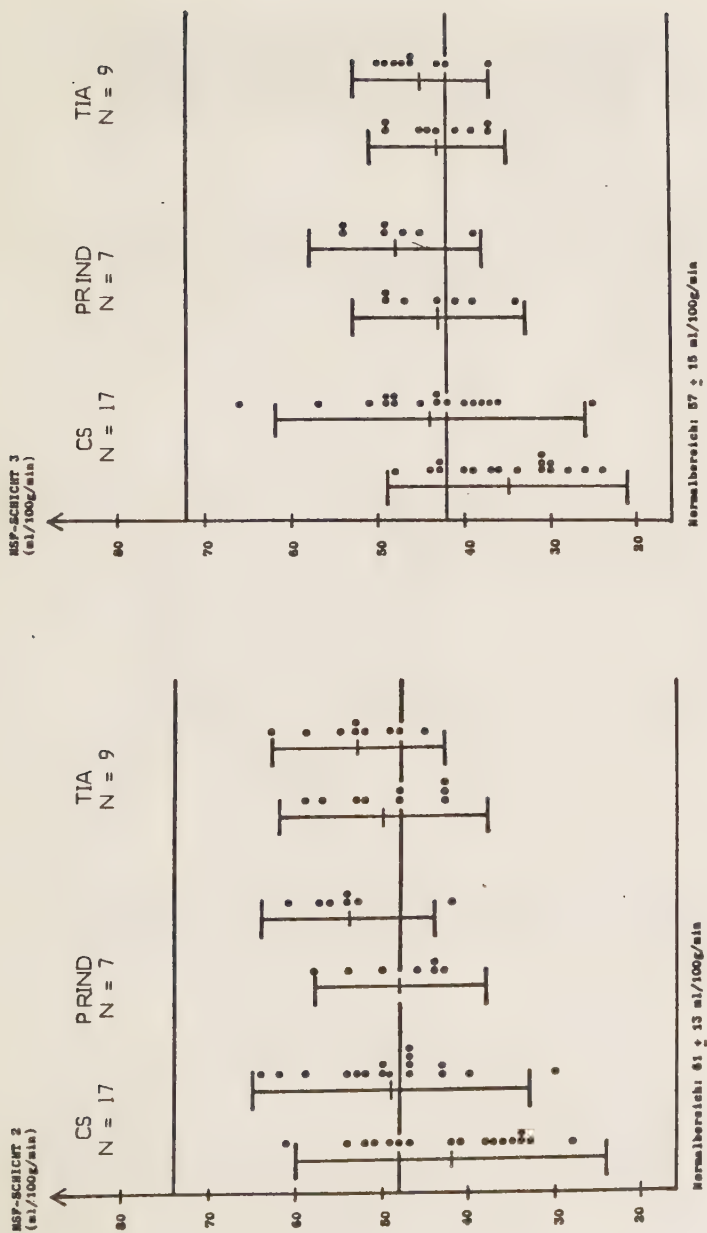


Abb. 4.6: Halbschichtenflüsse der betroffenen Hemisphäre (o = BS) und der asymptomatischen Hemisphäre (● = KS) bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch zweiseitigem Gefäßbefund

Tab. 4.7: Mittelwerte der Halbschichtenflüsse der betroffenen Hemisphäre (BS) und der kontralateralen, asymptomatischen Hemisphäre (KS) sowie Quotientendifferenzen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und zweiseitigem Gefäßbefund

Halbschichtenflüsse (Mittelwert $\pm$ s) ; ml/100g/min:					
KLINIK	N	Schicht 2		Schicht 3	
		BS	KS	BS	KS
CS	17	42 $\pm$ 9	49 $\pm$ 8	35 $\pm$ 7	44 $\pm$ 9
PRIND	7	48 $\pm$ 5	54 $\pm$ 5	43 $\pm$ 5	48 $\pm$ 5
TIA	9	50 $\pm$ 6	53 $\pm$ 5	43 $\pm$ 4	45 $\pm$ 4

Quotientendifferenzen (MSQD = 1,02 - BS/KS):			
		Schicht 2	Schicht 3
CS	17	0,15 $\pm$ 0,14	0,22 $\pm$ 0,16
PRIND	7	0,11 $\pm$ 0,09	0,12 $\pm$ 0,14
TIA	9	0,08 $\pm$ 0,04	0,07 $\pm$ 0,05
Schicht 2 oder 3			
CS		0,23 $\pm$ 0,15	
PRIND		0,14 $\pm$ 0,13	
TIA		0,09 $\pm$ 0,04	

Tab. 4.8: Sensitivität der Halbschichtenflüsse, Halbschichtenquotienten und einer Kombination aus beiden bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und zweiseitigem Gefäßbefund.

HSF < Normgrenze:	BS	KS
CS	13/17 = 76 %	7/17 = 41 %
PRIND	4/7 = 57 %	1/7 = 14 %
TIA	5/9 = 56 %	2/9 = 22 %

HSQ außerhalb Normbereich:	
CS	13/17 = 76 %
PRIND	3/7 = 43 %
TIA	0/9 = 0 %

HSF oder HSQ außerhalb Normbereich:	
CS	14/17 = 82 %
PRIND	4/7 = 57 %
TIA	5/9 = 56 %

Jeweils ein HSF oder HSQ aus Schicht 2 oder Schicht 3

Ergebnisse des Halbschichtenvergleichs bei Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik (PRIND und TIA) sowie angiographisch unauffälligem Gefäßbefund:

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Patienten mit unauffälligem Gefäßbefund ergaben sich zunächst einige Schwierigkeiten. Während bei den Patienten mit klinisch einseitiger Symptomatik und angiographisch einseitigem oder zweiseitigem Gefäßbefund in der Regel die klinisch betroffene Hemisphäre gegenüber der asymptomatischen Hemisphäre erniedrigte oder gleiche Flußwerte aufwies, zeigte die regionale Hirndurchblutung der Patienten mit unauffälligem Gefäßbefund trotz vorausgegangenen reversiblen Symptomen im Sinne eines PRIND oder einer TIA ein differenzierteres Verhalten.

So zeigt Abbildung 4.9, daß bei den Patienten mit PRIND die klinisch betroffene Hemisphäre bei 6 von 7 Patienten niedrigere oder gleiche Flußwerte aufwies wie die asymptomatische Hemisphäre. Bei einem Patienten zeigte die asymptomatische Seite etwas niedrigere Flußwerte.

Bei den Patienten mit TIA ergab sich bei 5 von 9 Patienten ein niedrigerer oder seitengleicher Flußwert auf der klinisch betroffenen Seite, während bei den übrigen 4 Patienten die Durchblutung der betroffenen Hemisphäre gegenüber der asymptomatischen Hemisphäre erhöht war. Bei allen Gruppen lagen die Mittelwerte der Halbschichtenflüsse im unteren Normbereich.

Tabelle 4.10 gibt einen Überblick über die Mittelwerte für Halbschichtenflüsse und Quotientendifferenzen. Hier zeigten die Patienten mit PRIND auf der betroffenen Seite die niedrigsten Flußwerte. Da ein Teil der Patienten mit TIA auf der betroffenen Seite niedrigere Flußwerte aufwiesen, die übrigen auf der asymptomatischen Seite, ergab sich im Seitenvergleich eine Abweichung der Halbschichtenquotienten vom Normalwert in zwei verschiedenen Richtungen. Insgesamt bestanden weniger deutliche Seitendifferenzen als bei den Patienten mit einseitigen und zweiseitigen Gefäßbefunden.

Schließlich wurde die Sensitivität des Halbschichtenvergleichs bei diesen Patienten beurteilt (s. Tabelle 4.11). Hierbei wurde bei Anwendung aller Möglichkeiten ein Drittel der Patienten als krank erkannt. Dabei brachte der Vergleich der Halbschichtenquotienten mit dem Normalbereich bei den Patienten mit TIA keine Abweichung über den Normalbereich hinaus im Sinne einer vermindert durchbluteten betroffenen Hemisphäre. Dagegen lag der Quotient eines Patienten außerhalb des Normalbereichs im Sinne einer vermindert durchbluteten asymptomatischen Seite bzw. einer erhöht durchbluteten betroffenen Seite.

Dieses abweichende Verhalten der Hirndurchblutung erforderte eine genauere Untersuchung des Krankheitsverlaufs bei diesen Patienten.

Es zeigte sich, daß die 4 Patienten mit höherer Durchblutung auf der betroffenen Seite eine einmalige TIA erlitten hatten, wobei der Abstand zwischen dem Eintritt der neurologischen Symptomatik und der Hirndurchblutungsmessung 3 Tage, in 2 Fällen 8 Tage, und einen Monat betrug. Die Angiographie, die den unauffälligen Gefäßbefund erbrachte, wurde bei den vier Patienten in einem Abstand von längstens 2 Tagen zur rCBF-Messung durchgeführt. Bei den übrigen 5 Patienten mit TIA hatte ein Patient fast seltengleiche hoch im Normalbereich liegende Durchblutungswerte. Er hatte ebenfalls eine einmalige ischämische Attacke erlitten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 10 Wochen zurücklag. Weitere vier Patienten hatten niedrigere Flußwerte auf der betroffenen Seite. Davon hatten 3 Patienten rezidivierende Attacken, während ein Patient eine einmalige TIA im Abstand von 7 Monaten zur rCBF-Messung hatte.

Bei den Patienten mit PRIND hatten 6 von 7 Patienten eine niedrigere oder seltengleiche Durchblutung auf der betroffenen Seite. Hiervon hatten 5 Patienten ein einmaliges Ereignis mit einem Abstand von weniger als einem Monat zur rCBF-Messung. Im Gegensatz zu den Patienten mit TIA dauerten die neurologischen Ausfälle zwischen 3 Tagen und 2 Monaten an. Ein Patient litt an

rezidivierenden Ausfällen im Sinne eines PRIND.

Ein Patient mit PRIND hatte auf der asymptomatischen Seite etwas niedrigere Flußwerte als auf der symptomatischen Seite. Hierbei handelte es sich um eine Patientin mit 3 Tage dauernder Hemiparese, wobei das einmalige Ereignis bereits 6 Monate zurücklag.

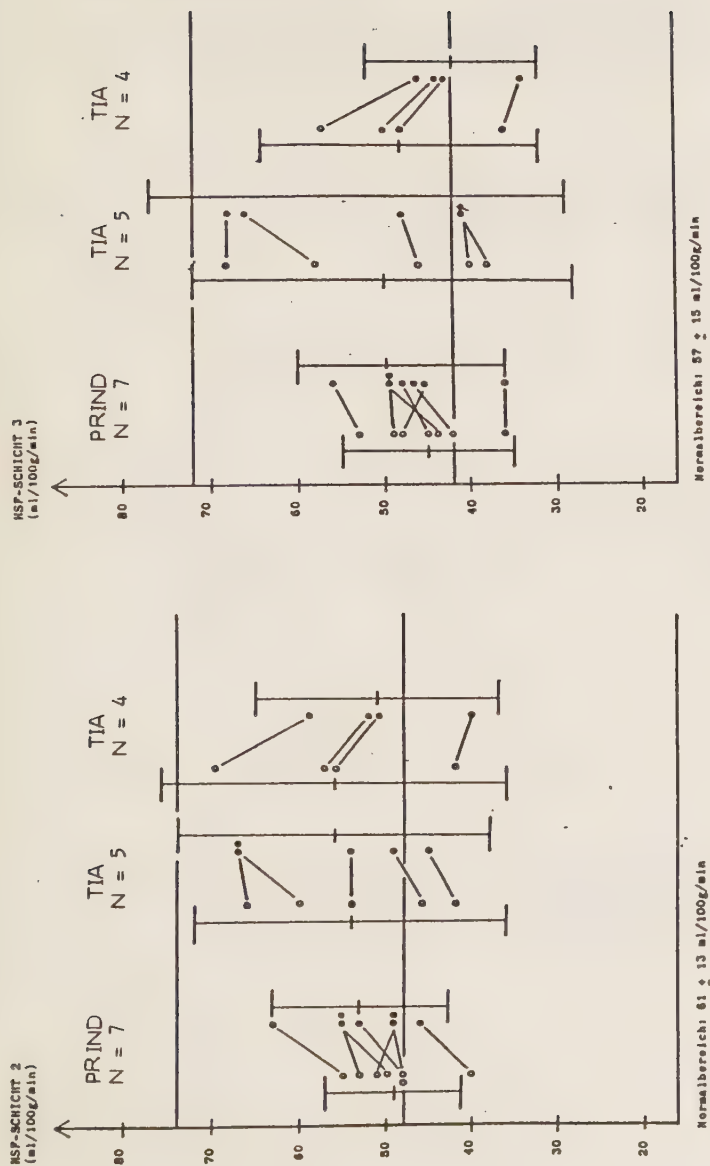


Abb. 4.9: Halbschichtenflüsse der betroffenen Hemisphäre (O = BS) und der asymptomatischen Hemisphäre (● = KS) bei Patienten mit PRIND und TIA sowie angiographisch unauffälligem Gefäßbefund

Tab. 4.10: Mittelwerte der Halbschichtenflüsse auf der betroffenen Seite (BS) und der kontralateralen Seite (KS) sowie Quotientendifferenzen bei Patienten mit PRIND und TIA und angiographisch unauffälligem Gefäßbefund.

Halbschichtenflüsse (Mittelwert $\pm$ s) ; ml/100g/min:					
KLINIK	N	Schicht 2		Schicht 3	
		BS	KS	BS	KS
PRIND	7	49 $\pm$ 4	53 $\pm$ 5	45 $\pm$ 5	48 $\pm$ 6
TIA	5	54 $\pm$ 9	56 $\pm$ 9	50 $\pm$ 11	53 $\pm$ 12
TIA	4	56 $\pm$ 10	51 $\pm$ 7	48 $\pm$ 8	42 $\pm$ 5

Quotientendifferenzen (MSDQ = 1,02 - BS/KS):			
		Schicht 2	Schicht 3
PRIND	7	0,09 $\pm$ 0,06	0,06 $\pm$ 0,05
TIA	5	0,07 $\pm$ 0,04	0,07 $\pm$ 0,04
TIA	4	- 0,10 $\pm$ 0,05	- 0,12 $\pm$ 0,06
Schicht 2 oder 3 [§]			
PRIND	7	0,10 $\pm$ 0,06	
TIA	5	0,08 $\pm$ 0,04	
TIA	4	- 0,12 $\pm$ 0,06	

§ : Stärkster Quotient aus Schicht 2 oder Schicht 3

Tab. 4.11: Sensitivität der Halbschichtenflüsse, Halbschichtenquotienten und einer Kombination aus beiden Verfahren bei Patienten mit PRIND und TIA und unauffälligem Gefäßbefund.

HSF < Normgrenze:	BS	KS
PRIND	1/7 = 14 %	1/7 = 14 %
TIA	3/9 = 33 %	3/9 = 33 %

HSQ außerhalb Normbereich:		
PRIND	2/7 = 29 % ^{§1}	
TIA	0/9 = 0 % ^{§1}	1/9 = 11 % ^{§2}

HSF oder HSQ außerhalb Normbereich:		
PRIND	2/7 = 29 %	
TIA	3/9 = 33 %	

§¹: HSQ im Sinne einer verminderten betroffenen Hemisphäre außerhalb des Normalbereichs.

§²: HSQ im Sinne einer erhöhten betroffenen Hemisphäre oder einer vermindert durchbluteten asymptomatischen Hemisphäre außerhalb des Normalbereichs.

Beurteilung der Kleinhirndurchblutung:

Zum Abschluß des Halbschichtenvergleichs wurde die Schicht I beurteilt, die die regionale Hirndurchblutung in einem Schnitt durch das Kleinhirn wiedergibt.

Die Einteilung in standardisierte Regions of Interest umfaßte den okzipitalen Anteil der Schicht I, wobei wegen zu großer Ausdehnung des belüfteten Nasenrachenraums 8 Patienten von dieser Auswertung ausgeschlossen wurden. Bei den übrigen 144 Patienten wurde die Durchblutung des Kleinhirns im Seitenvergleich beurteilt. Hierbei wurden, analog zum Seitenvergleich der Großhirnhemisphären, Kleinhirn-Quotientendifferenzen berechnet:

$$KHQD = 1,00 - BS/KS$$

Hierbei zeigten sich folgende Ergebnisse: Bei 91 von 144 Patienten (= 63 %) nahm dieser Wert ein negatives Vorzeichen an. Dies bedeutet, daß die gekreuzt zur betroffenen Großhirnhemisphäre liegende Kleinhirnhälfte weniger stark durchblutet war. Bei 45 von 144 Patienten (= 31 %) lag die Quotientendifferenz im positiven Bereich, so daß bei diesen Patienten die Kleinhirnhemisphäre, die auf derselben Seite wie die betroffene Großhirnhemisphäre lag, weniger durchblutet war. Bei 8 Patienten (= 6 %) fand sich eine genau seitengleiche Kleinhirndurchblutung.

Die Bildung des Mittelwerts aus allen Kleinhirn-Quotientendifferenzen erbrachte den Wert:

$$KHQD_{\text{mittel}} = - 0,04 \pm 0,11$$

Dies bestätigte die Tendenz, daß die gekreuzt zur betroffenen Großhirnhemisphäre liegende Kleinhirnhälfte weniger durchblutet ist. Dieses Phänomen wurde als Kleinhirndiaschisis bezeichnet.

Nun wurde untersucht, ob diese Seitendifferenzen im Rahmen des Normalbereichs blieben, oder ob sie sich in einigen Fällen vom Mittelwert des Normalkollektivs um mehr als die zweifache Standardabweichung unterschieden.

Hierbei fand sich bei 18 Patienten eine Kleinhirndiaschisis, die den Normalbereich überschritt. Bei 2 Patienten lag die gleichseitig zur betroffenen Großhirnhemisphäre liegende Kleinhirnhälfte mit geringerer Durchblutung außerhalb des Normalbereichs.

Einen Überblick über die klinischen Befunde und die Ergebnisse der Angiographie und der konventionellen Computertomographie bei diesen Patienten gibt Tabelle 4.12.

Hierbei zeigt sich, daß bei den Patienten mit Kleinhirndiaschisis nur in zwei Fällen positive Angiographiefunde im vertebro-basilären Gefäßsystem gefunden wurden, nämlich eine Stenose der Arteria vertebralis und einer Hypoplasie der Arteria basilaris. In den meisten Fällen handelte es sich um Patienten mit länger zurückliegendem Eintritt der neurologischen Symptomatik ($\Delta T = 6 \pm 5$ Monate). Diese Symptomatik bildete sich bei 11 Patienten nicht vollständig zurück (CS). Bei 4 Patienten bestand eine prolongierte Rückbildung im Zeitraum von 2 Wochen bis 3 Monaten (PRIND). Bei 3 Patienten dauerte die ischämische Attacke nur 5 bis 20 Minuten.

Bei den beiden Patienten mit gleichseitig wie die betroffene Großhirnhemisphäre verminderter Kleinhirndurchblutung fand sich ein seit mehreren Monaten bestehender Completed Stroke mit Ausdehnung in den okzipitalen Großhirnbereich.

Abb. 4.13 illustriert den Befund einer mäßiggradigen Kleinhirndiaschisis bei einem Patienten mit Completed Stroke.

Tab. 4.12: Klinischer Verlauf sowie Befunde der Angiographie und Transmissions-Computertomographie (TCT) bei Patienten mit außerhalb des Normalbereichs liegenden Kleinhirn-Quotientendifferenzen (KHQD).

PAT.-NR.	HSQD*	KHQD	ANGIO	TCT	I	SYMPTOMATIK
CS: RESTSYMPTOME						
13	0,29	- 0,19	ICA-O R	I ^S fronto-temporal R	6 Mon.	Hemiparese + Hemiparästhesie L
41	0,24	- 0,34	MCA-O L	I fronto-temporal L	6 Mon.	Aphasie
116	0,18	- 0,20	MCA-O L	2 I parietal L	6 Mon.	Schwäche Hand R + Aphasie
145	0,40	- 0,22	ICA-O R	I gesamte Hemisph. R	1 Mon.	Hemiparese + Hemiparästhesie L
706	0,08	- 0,28	ICA-S L	I parietal, klein L	2 Mon.	Schwäche Arm R
808	0,20	- 0,21	ICA-O L	-	4 Mon.	Hemiparese R
69	0,29	- 0,30	ICA-O L + ICA-S R	multiple I parietal L	18 Mon.	Aphasie
103	0,00	- 0,29	ICA-S R + ICA-S L	I parietal R	1 Mon.	Hemiparese L
799	0,08	- 0,21	ICA-O L + ICA-O R	I parietal, subcort. L	18 Mon.	Hemiparese R
936	0,37	- 0,18	ICA-O R + ICA-O L	-	14 Mon.	Hemiparese + Hemihypästhesie L
1139	0,26	- 0,21	ICA-O R + ICA-O L	-	2 Mon.	Hemiparese L
PRIND: Symptome und Dauer						
111	0,20	- 0,17	ICA-O R	3 kleine I frontal R	6 Mon.	Hemiparese + Hemihypästhesie L Dauer 3 Mon.
618	0,06	- 0,20	ICA-S R	I temporo-parietal L	2 Mon.	Hemiparese L Dauer 2 Mon.
831	0,18	- 0,27	ICA-O L	I temporo-parietal L	3 Mon.	Hemihypästhesie R + Aphasie Dauer 14 Tage
152	0,39	- 0,24	ICA-O R + ICA-S L + VA-S L	I fronto-parietal R	2 Mon.	Hemiparese L Dauer 2 Mon.

PAT.-NR.	HSQD ⁺	KHQD	ANGIO	ICI	Δ T	SYMPTOMATIK
TIA: Symptome und Dauer						
85	0,02	- 0,33	ICA-O L	unauffällig	6 Mon.	Hemihypästhesie R + Aphasie Dauer 5 Min.
268	0,06	- 0,17	ICA-O L	unauffällig	3 Mon.	Hemiparästhesie R + Aphasie Dauer 5 Min.
277	0,16	- 0,17	ICA-S L + Hypoplasie A.basilaris	unauffällig	2 Mon.	Hemiparese + Hemiparästhesie R + Amaurosis fugax L + Aphasie Dauer 20 Min.

POSITIVE KLEINHIRN-QUOTIENTENDIFFERENZEN:

CS: Restsymptome						
182	0,12	+ 0,18	ICA-O L + ICA-S R	2 I parieto- okzipital L	4 Mon.	Homonyme Hemi- anopsie nach R
1194	0,21	+ 0,26	ICA-O R	-	3 Jahre	Hemiparese + Hemiparästhesie L

+ : Stärkste HSQD (Schicht 2 oder Schicht 3)

§ : I = Infarktreal = Zone verminderter Dichte

ICA = Arteria carotis interna

MCA = Arteria cerebri media

VA = Arteria vertebralis

O = Okklusion

S = Stenose

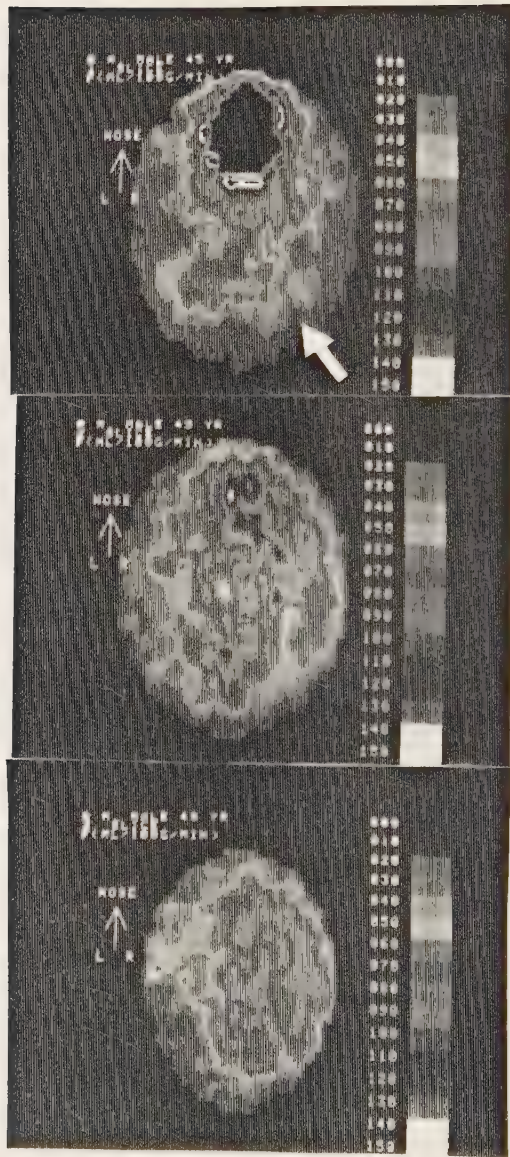


Abb. 4.13: Mäßiggradige Kleinhirndiaschisis (Pfeil) bei einem Patienten mit Completed Stroke der linken Großhirnhemisphäre bei Verschluß der linken Arteria cerebri media

4.1.2.2 Zwölfteilschichtenvergleich

Da bei vielen zerebralen Durchblutungsstörungen nicht eine Ischämie der gesamten Hemisphäre, sondern ein umschriebenes Infarktareal vorliegt, sollte geprüft werden, ob durch eine weitere Regionalisierung der gemessenen Hirndurchblutung bessere Ergebnisse bezüglich der Sensitivität der Methode erzielt werden können. Außerdem sollte das Ausmaß der Durchblutungsstörung beurteilt werden, indem bei jedem Patienten Tiefe und Ausdehnung der Durchblutungsverminderung festgestellt wurde. Dies wurde durch eine Unterteilung der Halbschichten in jeweils 6 Areale (Zwölfteilschichten, ZSF) mit in der Mittellinie gleichen Abständen ermöglicht.

Zur Beurteilung der Tiefe der Durchblutungsverminderung wurde auf der betroffenen Seite diejenige Zwölfteilschicht in Schicht 2 oder Schicht 3 ermittelt, deren Flußwert am weitesten die Normgrenze des entsprechenden Areals (s. Tab. 4.2: Normgrenzen) unterschritt. Wenn kein Flußwert unterhalb der zugehörigen Normgrenze lag, wurde der Flußwert ausgesucht, der am wenigsten weit die Normgrenze überschritt. Da die Normgrenzen der verschiedenen Zwölfteilschichten in Schicht 2 und 3 unterschiedlich hohe Werte aufwiesen, wurden die Differenzen (ZSFD) des am stärksten verminderten Flußwerts ($ZSF_{\vee}$) zur zugehörigen Normgrenze berechnet und innerhalb der verschiedenen Patientengruppen gemittelt:

$$\begin{aligned} ZSFD &= ZSF_{\vee} - (ZSF_{\text{Norm}} - 2s) = \\ &= ZSF_{\vee} - \text{Normgrenze} \end{aligned}$$

Zum Vergleich wurden auch die ZSFD der nicht betroffenen Seite gemittelt.

Zur Beurteilung der Ausdehnung der Durchblutungsverminderung wurde innerhalb der stärker betroffenen Schicht jedes Patienten die Anzahl der Zwölfteilschichtenflüsse bestimmt, die auf der betroffenen und asymptomatischen Seite unterhalb der zugehörigen Normgrenzen lagen.

Schließlich wurde auch der Seltenvergleich zwischen betroffener und nicht betroffener Hemisphäre stärker regionalisiert, indem die größte Zwölfteischichten-Quotientendifferenz (ZSQD) aus Schicht 2 oder 3 ermittelt wurde, nach der Formel:

$$ZSQD = ZSQ_{Norm} - ZSF_{BS}/ZSF_{KS}$$

Die Sensitivität der Methode bezüglich des Zwölfteischichtenvergleichs wurde beurteilt, indem festgelegt wurde, daß ein Patient dann als krank erkannt werden sollte, wenn ein Zwölfteischichtenfluß unter die Normgrenze vermindert war, oder wenn ein Zwölfteischichtenquotient außerhalb des zugehörigen Normalbereichs lag.

Die Ergebnisse dieses Zwölfteischichtenvergleichs sind im Folgenden innerhalb der verschiedenen klinisch und angiographisch definierten Untergruppen wiedergegeben.

Ergebnisse des Zwölfteilschichtenvergleichs bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch einseitigem Gefäßbefund:

Abbildung 4.14 gibt die Lage der am stärksten verminderten Zwölfteilschichtenflüsse auf der betroffenen Seite und der nicht betroffenen Seite in Bezug auf deren untere Normgrenze wieder. Dabei waren auf der betroffenen Seite die Mittelwerte umso niedriger, je schwerer der klinische Verlauf der Erkrankung war, wobei lediglich der Mittelwert der Patientengruppe mit CS unterhalb der Normgrenze lag. Auf der kontralateralen Seite lag der Mittelwert der Flußdifferenzen bei den Patienten mit PRIND am höchsten über der Normgrenze.

Es folgt mit Tabelle 4.15 die Beurteilung der Ausdehnung der Durchblutungsverminderung bei diesen Patienten. Hierbei stellte sich bei den Patienten mit CS fast die Hälfte der Zwölfteilschichtenflüsse innerhalb der stärker betroffenen Halbschicht als minderdurchblutet dar, während die Ausdehnung der Durchblutungsverminderung bei den Patienten mit PRIND und TIA mit 18 % und 25 % deutlich geringer war. Auch auf der nicht betroffenen Seite fanden sich in den drei Patientengruppen Zwölfteilschichten deren Flußwerte unterhalb der Normgrenze lagen.

Im Seitenvergleich (Tabelle 4.16) zeigte sich ein Anstieg der mittleren Quotientendifferenzen mit dem Schweregrad des klinischen Verlaufs.

Schließlich erbrachte der Zwölfteilschichtenvergleich bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß Sensitivitäten, die bei einer Kombination aus der Beurteilung der Zwölfteilschichtenflüsse oder der Zwölfteilschichten-Quotienten gegenüber dem Halbschichtenvergleich einer Steigerung um 22 % bei den Patienten mit TIA, um 24 % bei den Patienten mit PRIND und um 7 % bei den Patienten mit CS entsprachen. Hierbei erbrachte der Seitenvergleich in den drei Patientengruppen um 11 % - 38 % höhere Sensitivitäten als die Beurteilung der Flußwerte (Tabelle 4.17).

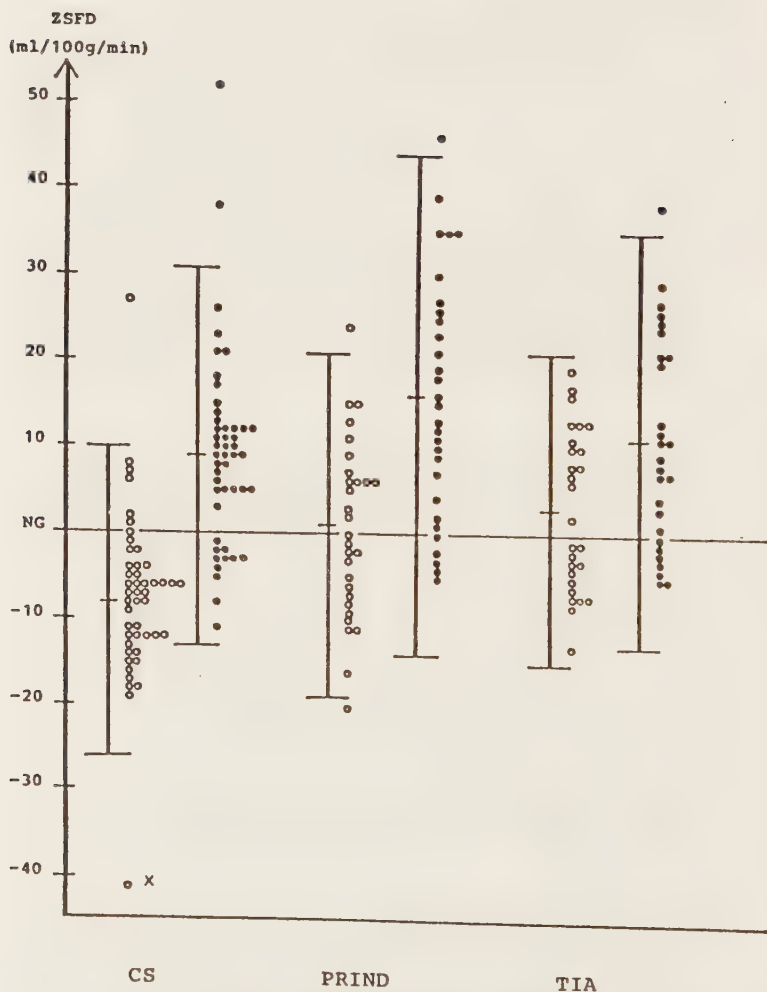


Abb. 4.14: Differenz der am stärksten verminderten Zwölftelschichtenflüsse zur Normgrenze bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie einseitigem Gefäßbefund (o=BS; •=KS) (x: niedrigster gemessener ZSF mit 18ml/100g/min)
 NG = Normgrenze ($\bar{x} - 2s_x$)

Tab. 4.15: Ausdehnung der Minderdurchblutung = Anzahl der unterhalb der Normgrenze liegenden Zwölftelschichtenflüsse, bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch einseitigem Gefäßbefund.

KLINIK		CS	PRIND	TIA
Gesamtzahl ⁺ der beurteilten ZSF		564	348	324
Anzahl der verminderten ZSF auf der	betroffenen Seite	131/282 (= 46 %)	31/174 (= 18 %)	41/162 (= 25 %)
	nicht betroffenen Seite	28/282 (= 10 %)	9/174 (= 5 %)	14/162 (= 9 %)

+ : Jeder Patient repräsentiert 12 Areale (ZSF) der stärker betroffenen Schicht (ausgewählt nach dem niedrigsten ZSF).

Tab. 4.16: Mittelwerte der stärksten Zwölftelschichten-Quotientendifferenzen (ZSQD) aus Schicht 2 oder Schicht 3 als Ausdruck für den regionalen Seitenvergleich bei Patienten mit CS, PRIND und TIA mit angiographisch einseitigem Gefäßbefund.

KLINIK	N	$ZSQD = ZSQ_{Norm} - ZSF_{BS} / ZSF_{KS}$ $(Mittelwert \pm s)$		
CS	47	$p < 0,0005$ s	$0,33 \pm 0,13$	$p < 0,02$ s
PRIND	29		$0,27 \pm 0,10$	$p < 0,001$ s
TIA	27		$0,18 \pm 0,10$	

s: Unterschiede signifikant (t-Test nach Student für ungepaarte Daten)

Tabelle 4.17: Sensitivität des Zwölfteilschichtenvergleichs bei Patienten mit CS, PRIND und TIA und einseitigem Gefäßbefund

ZSF < Normgrenze:	BS	KS
CS	40/47 = 85 %	11/47 = 23 %
PRIND	14/29 = 48 %	4/29 = 14 %
TIA	13/27 = 48 %	6/27 = 22 %

ZSQ außerhalb Normalbereich:		
CS	46/47 = 98 %	
PRIND	25/29 = 86 %	
TIA	16/27 = 59 %	

ZSF oder ZSQ außerhalb Normalbereich:		
CS	46/47 = 98 %	
PRIND	25/29 = 86 %	
TIA	21/27 = 78 %	

Bewertet wurde ein Patient als krank, wenn mindestens ein ZSF bzw. ZSQ in Schicht 2 oder Schicht 3 außerhalb der Normgrenzen lag.

Ergebnisse des Zwölfteischichtenvergleichs bei den Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch zweiseitigem Gefäßbefund:

Wie Abbildung 4.18 zeigt, lagen auf der betroffenen Seite die am stärksten verminderten Zwölfteischichtenflüsse in allen drei Gruppen im Mittel unterhalb der Normgrenze, wobei die Tiefe der Durchblutungsverminderung mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik zunahm. Auf der asymptomatischen Seite lag nur der Mittelwert der Patienten mit CS unterhalb der Normgrenze, aber auch in den beiden anderen Gruppen blieben die Mittelwerte unter dem Niveau der Mittelwerte bei den Patienten mit einseitigem Gefäßbefund.

Bei der Beurteilung der Ausdehnung der Durchblutungsverminderung wurde deutlich (Tabelle 4.19), daß insgesamt 17 Prozent mehr Areale als vermindert durchblutet erkannt wurden als bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß. Hierbei betrug die Steigerung auf der betroffenen Seite 18 - 21 Prozent, auf der asymptomatischen Seite 7 - 17 Prozent. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit CS die größte Ausdehnung der Minderdurchblutung mit etwa zwei Dritteln der Zwölfteischichten innerhalb der stärker betroffenen Halbschicht, während sich die Ausdehnung der Minderdurchblutung bei den Patienten mit PRIND und TIA etwa gleich groß darstellte.

Im Seitenvergleich (Tabelle 4.20) zeigten die mittleren Quotientendifferenzen zwar eine Steigerung mit dem Schweregrad des klinischen Verlaufs, aber nur die Quotientendifferenzen der Patienten mit CS erreichten ähnlich hohe Werte wie die der Patienten mit einseitigem Gefäßbefund.

Wie in Tabelle 4.21 ersichtlich, erbrachte der Zwölfteischichtvergleich mit einer Kombination aus Beurteilung der Zwölfteischichtenflüsse oder der Zwölfteischichten-Quotienten eine ähnlich hohe Sensitivität wie bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß.

Allerdings ergab die Beurteilung der Flußwerte deutlich höhere Sensitivitäten, die durch die Beurteilung der Quotienten nicht mehr gesteigert werden konnten. Gegenüber dem Halbschichtenvergleich war bei den Patienten mit CS eine Steigerung der Sensitivität um 12 Prozent, bei den Patienten mit PRIND um 14 Prozent und bei den Patienten mit TIA um 33 Prozent festzustellen.

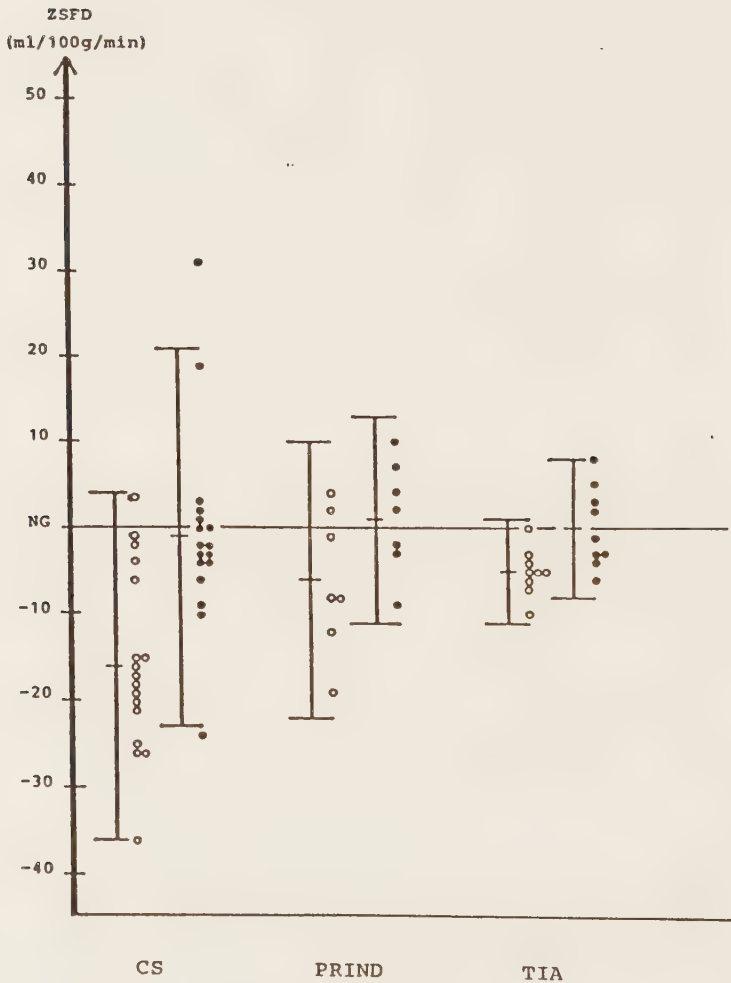


Abb. 4.18: Differenz der am stärksten verminderten Zwölffel-
schichtenflüsse zur Normgrenze bei Patienten mit
CS, PRIND und TIA sowie zweiseitigem Gefäßbefund
(○= BS; ●= KS)

Tab. 4.19: Ausdehnung der Minderdurchblutung = Anzahl der unterhalb der Normgrenze liegenden Zwölftelschichtenflüsse, bei Patienten mit CS, PRIND und TIA sowie angiographisch zweiseitigem Gefäßbefund.

KLINIK	CS	PRIND	TIA
Gesamtzahl ⁺ der beurteilten ZSF	204	84	108
Anzahl der verminderten ZSF auf der betroffenen Seite nicht § betroffenen Seite	68/102 (= 67 %)	15/42 (= 36 %)	24/54 (= 44 %)
	26/102 (= 25 %)	5/42 (= 12 %)	14/54 (= 26 %)

+ : Jeder Patient repräsentiert 12 Areale (ZSF) der stärker betroffenen Schicht (ausgewählt nach dem niedrigsten ZSF).

§ : Die betroffene Seite bezeichnet die klinisch betroffene Hemisphäre, während angiographisch beidseitige Gefäßprozesse festgestellt wurden.

Tab. 4.20: Mittelwerte der stärksten Zwölftelschichten-Quotientendifferenzen (ZSQD) aus Schicht 2 oder Schicht 3 als Ausdruck für den regionalen Seitenvergleich bei Patienten mit CS, PRIND und TIA mit angiographisch zwei-seitigem Gefäßbefund.

KLINIK	N	$ZSQD = ZSQ_{Norm} - ZSF_{BS} / ZSF_{KS}$ $(Mittelwert \pm s)$			
CS	17	$p < 0,002$ s	$\left[\begin{array}{c} 0,32 \pm 0,18 \\ 0,17 \pm 0,15 \\ 0,11 \pm 0,10 \end{array} \right]$	$p < 0,03$	s
PRIND	7			$p < 0,19$	ns
TIA	9				

s : Unterschied signifikant

ns : Unterschied nicht signifikant

(t-Test nach Student für ungepaarte Daten)

Tabelle 4.21: Sensitivität des Zwölfteilschichtenvergleichs bei Patienten mit CS, PRIND und TIA und zweiseitigem Gefäßbefund.

ZSF < Normgrenze:	BS	KS
CS	16/17 = 94 %	10/17 = 59 %
PRIND	5/7 = 71 %	3/7 = 43 %
TIA	8/9 = 89 %	5/9 = 56 %

ZSQ außerhalb Normalbereich:		
CS	15/17 = 88 %	
PRIND	4/7 = 57 %	
TIA	4/9 = 44 %	

ZSF oder ZSQ außerhalb Normalbereich:		
CS	16/17 = 94 %	
PRIND	5/7 = 71 %	
TIA	8/9 = 89 %	

Bewertet wurde ein Patient als krank, wenn mindestens ein ZSF bzw. ZSQ in Schicht 2 oder Schicht 3 außerhalb des Normalbereichs lag.

Ergebnisse des Zwölfteischichtenvergleichs bei den Patienten mit PRIND und TIA sowie angiographisch unauffälligem Gefäßbefund

Wie Abbildung 4.22 zeigt, lagen die Mittelwerte der niedrigsten Zwölfteischichtenflüsse auf der klinisch betroffenen Seite und auf der asymptomatischen Seite gering oberhalb der Normgrenze, wobei bei einem Patienten mit PRIND und bei fünf Patienten mit TIA der niedrigere Flußwert auf der asymptomatischen Seite zu finden war.

Die Ausdehnung der Minderdurchblutung (Tab. 4.23) stellte sich bei den Patienten mit PRIND und unauffälligem Gefäßbefund ähnlich dar wie bei den Patienten mit PRIND und einseitigem Gefäßbefund. Bei den Patienten mit TIA war die Anzahl der unter die Normgrenze verminderten Flußwerte auf beiden Seiten etwa gleich groß. Hierbei waren bei einem Patienten nur auf der betroffenen Seite minder durchblutete Areale zu finden, während bei zwei Patienten nur Flußwerte der asymptomatischen Seite unterhalb der Normgrenze lagen und bei weiteren zwei Patienten beide Hemisphären minder durchblutete Areale aufwiesen.

Im Seitenvergleich (Tab. 4.24) erbrachten die mittleren Quotientendifferenzen keine signifikanten Abweichungen vom Normalwert. Im einzelnen zeigten zwei Patienten mit PRIND und ein Patient mit TIA Zwölfteischichten-Quotienten, die im Sinne einer vermindert durchbluteten betroffenen Hemisphäre den Normalbereich überschritten. Dagegen lag der ZSQ eines Patienten mit TIA im Sinne einer vermindert durchbluteten asymptomatischen Hemisphäre außerhalb des Normalbereichs.

Schließlich konnte die Sensitivität bei den Patienten mit PRIND um 14 Prozent und bei den Patienten mit TIA um 11 Prozent gegenüber dem Halbschichtenvergleich gesteigert werden (Tab. 4.25).

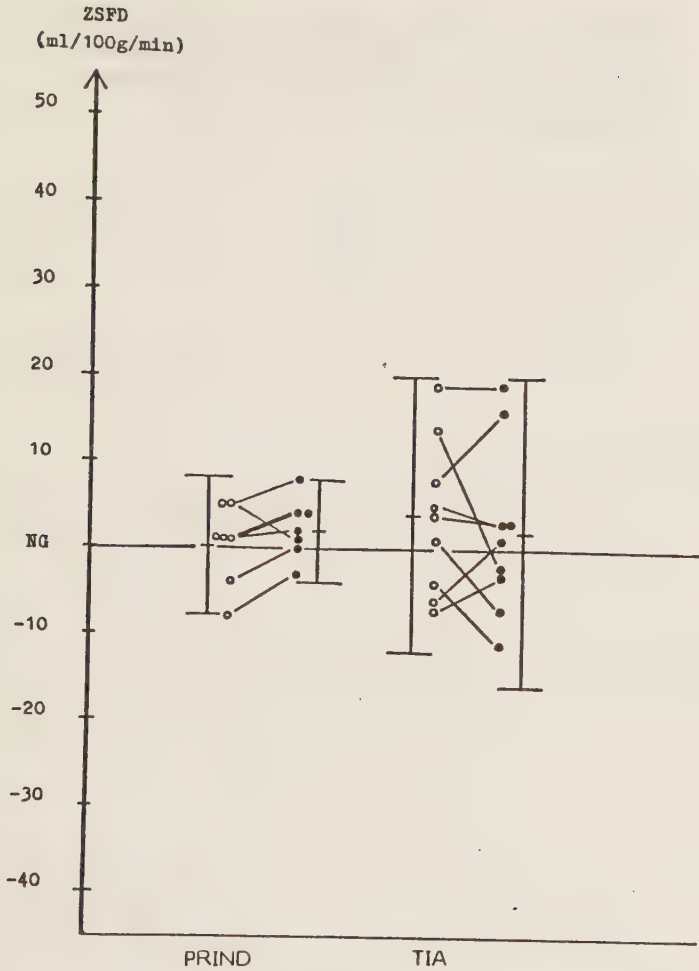


Abb. 4.22: Differenz der am stärksten verminderten Zwölftelschichtenflüsse zur Normgrenze bei Patienten mit PRIND und TIA sowie unauffälligem Gefäßbefund. (○ = BS; ● = KS)
Die Linien verbinden die Areale bei einem Patienten.

Tab. 4.23: Ausdehnung der Minderdurchblutung = Anzahl der unterhalb der Normgrenze liegenden Zwölftelschichtenflüsse, bei Patienten mit PRIND und TIA sowie angiographisch unauffälligem Gefäßbefund.

KLINIK	PRIND	TIA
Gesamtzahl ⁺ der beurteilten ZSF	84	108
Anzahl der vermin- derten ZSF auf der		
betroffenen Seite	8/24 (= 19 %)	11/52 (= 21 %)
nicht betroffenen Seite	3/42 (= 7 %)	13/52 (= 25 %)

+ : Jeder Patient repräsentiert 12 Areale (ZSF) der stärker betroffenen Schicht (ausgewählt nach dem niedrigsten ZSF).

Tab. 4.24: Die größten Zwölftelschichtenquotientendifferenzen aus Schicht 2 oder Schicht 3 als Ausdruck für den regionalen Seitenvergleich bei Patienten mit PRIND und TIA und angiographisch unauffälligem Gefäßbefund.

KLINIK	N	$ZSQD = ZSQ_{Norm} - ZSF_{BS}/ZSF_{KS}$ (Mittelwert $\pm$ s)
PRIND	7	$0,11 \pm 0,06$
TIA	9	$-0,02 \pm 0,16$

ZSQD der einzelnen Patienten mit PRIND und TIA

	PRIND		TIA
1.	0,02	1.	0,08
2.	0,10	2.	- 0,35 x
3.	0,08	3.	0,02
4.	0,08	4.	0,05
5.	0,10	5.	- 0,17
6.	0,20 x	6.	- 0,07
7.	0,18 x	7.	- 0,07
		8.	0,24 x
		9.	0,07

ZSQD, die mit "x" gekennzeichnet sind, liegen außerhalb des zugehörigen Normalbereichs.

Tab. 4.25: Sensitivität des Zwölfteischichtenvergleichs bei Patienten mit PRIND und TIA und unauffälligem Gefäßbefund.

ZSF < Normgrenze:	BS	KS
PRIND	2/7 = 29 %	1/7 = 14 %
TIA	3/9 = 33 %	4/9 = 44 %
ZSQ außerhalb Normalbereich:		
PRIND	2/7 = 29 % ^{§1}	
TIA	1/9 = 11 % ^{§1}	1/9 = 11 % ^{§2}
ZSF oder ZSQ außerhalb Normalbereich:		
PRIND	3/7 = 43 %	
TIA	4/9 = 44 %	

§¹ : ZSQ im Sinne einer vermindert durchbluteten betroffenen Hemisphäre außerhalb des Normalbereichs.

§² : ZSQ im Sinne einer erhöht durchbluteten betroffenen Hemisphäre bzw. einer vermindert durchbluteten asymptotischen Hemisphäre außerhalb des Normalbereichs.

4.1.2.3 Vergleich zwischen den Ergebnissen der regionalen Hirn-durchblutungsmessung und der Transmissions-Computertomographie:

Bei 132 Patienten mit klinisch einseitiger zerebrovaskulärer Erkrankung wurde neben der rCBF-Messung eine Transmissions-Computertomographie in Standardtechnik zur Erfassung morphologischer Veränderungen des Hirngewebes durchgeführt.

Der Schweregrad der Erkrankung dieser Patienten wurde klassifiziert in TIA (N = 41), PRIND (N = 40) und CS (N = 51). Außerdem erfolgte eine Unterteilung der Patienten nach den Ergebnissen der Angiographie in Patienten mit einseitigem, zweiseitigem oder unauffälligem Gefäßbefund.

Die Beurteilung der Transmissions-Computertomogramme erfolgte durch darin erfahrene Ärzte (s. Anhang) und erbrachte bei 85 Patienten (= 64 %) positive Befunde im Sinne von Zonen verminderter Dichte. Dabei war, wie Tabelle 4.26 zeigt, bei den Patienten mit CS und PRIND mit 84 Prozent und 83 Prozent eine hohe Quote positiver Befunde zu finden, während nur wenige Patienten mit TIA (22 %) Zonen verminderter Dichte aufwiesen.

Schließlich wurde die Ausdehnung der Zonen verminderter Dichte in den Transmissions-Computertomogrammen mit der Ausdehnung von Regionen verminderter Durchblutung in den Flußbildern der Xenon-133 D-SPECT verglichen. Durch visuelle Beurteilung (vgl. Kap. 2.4.1 und Abb. 4.27) eines repräsentativen morphologischen und funktionellen Schichtbildes pro Patient wurde mit Hilfe einer geometrischen Rastereinteilung die Anzahl der dichtegeminderten bzw. minderdurchbluteten Areale in diesem Raster ermittelt. Bei dieser Beurteilung stand vor allem der visuelle Vergleich mit der nicht betroffenen Halbschicht des Patienten im Vordergrund.

Da die betroffenen Halbschichten jedes Patienten in jeweils sechs Areale unterteilt waren, wurden insgesamt 792 TCT-Areale mit 792 rCBF-Arealen verglichen. Tabelle 4.28 zeigt in einer Gegenüberstellung die Anzahl der Areale verminderter Dichte und die Anzahl

Tab. 4.26: Anzahl der Patienten mit positiven Befunden in der Transmissions-Computertomographie (TCT) innerhalb der klinisch und angiographisch definierten Untergruppen.

KLINIK	ANGIOGRAPHIEBEFUND	PATIENTEN MIT POSITIVEM TCT-BEFUND
CS	einseitig	29/37 = 78 %
CS	zweiseitig	14/14 = 100 %
PRIND	einseitig	24/29 = 83 %
PRIND	zweiseitig	6/7 = 86 %
PRIND	unauffällig	3/4 = 75 %
TIA	einseitig	6/25 = 24 %
TIA	zweiseitig	3/9 = 33 %
TIA	unauffällig	0/7 = 0 %
GESAMT		
CS		43/51 = 84 %
PRIND		33/40 = 83 %
TIA		9/41 = 22 %

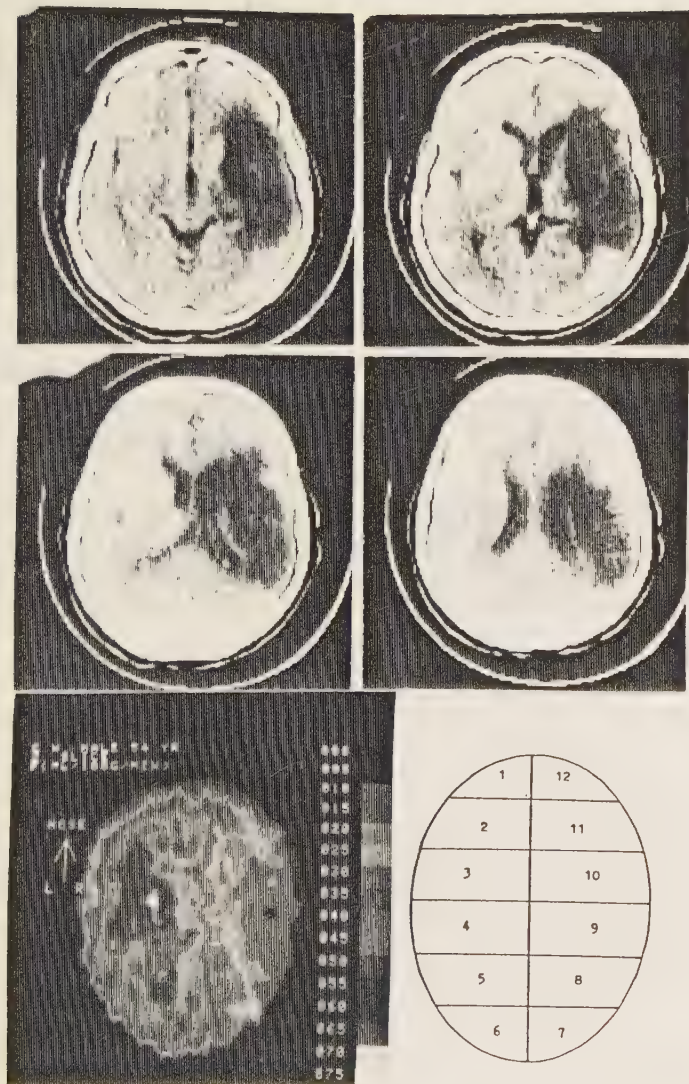


Abb. 4.27: Vergleich zwischen dem Ausmaß des Defekts im Transmissions-Computertomogramm und im Flußbild der Xe-133 D-SPECT bei einem Patienten mit Completed Stroke

der Areale mit verminderter Durchblutung innerhalb der nach klinischen und angiographischen Kriterien eingeteilten Patientengruppen. Hierbei waren im Durchschnitt bei den Patienten mit CS 43 % der Areale dichtegemindert, bei den Patienten mit PRIND 27 % und bei den Patienten mit TIA 6 %. Demgegenüber waren bei den Patienten mit CS 67 % der Areale innerhalb der betroffenen Halbschicht als minderdurchblutet beurteilt worden, bei den Patienten mit PRIND 58 % und bei den Patienten mit TIA 26 %. Hiermit zeigte sich bei beiden Verfahren eine Zunahme der Ausdehnung der Störung mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung. Insgesamt stellte sich die Ausdehnung der Minderdurchblutung doppelt so groß dar (52 %) wie die Ausdehnung der Zonen verminderter Dichte (27 %).

Hierbei verdeutlicht Abb. 4.29 die regionale (prozentuale) Verteilung der Zonen verminderter Dichte und der Zonen verminderter Durchblutung innerhalb der betroffenen Halbschicht bei den Patienten mit CS, PRIND und TIA.

Tab. 4.28: Anzahl der Areale mit verminderter Dichte im TCT und der Areale mit verminderter Durchblutung in Schichtbildern der Xenon-133 D-SPECT bei Patienten mit CS, PRIND und TIA

KLINIK	ANGIOGRAPHIE- BEFUND	ANZAHL BEURT. AREALE	ANZAHL DER AREALE MIT		
			VERMINDERTER DICHT (TCT)	VERMINDERTER DURCHBLUTUNG (SPECT)	
CS	einseitig	444	82/222 = 37%	152/222 = 68%	p<0,01 (s)
CS	zweiseitig	168	51/84 = 61%	53/84 = 63%	p<0,75 (ns)
PRIND	einseitig	348	46/174 = 26%	102/174 = 59%	p<0,001 (s)
PRIND	zweiseitig	84	14/42 = 33%	25/42 = 60%	p<0,017 (s)
PRIND	unauffällig	48	4/24 = 17%	13/24 = 54%	p<0,007 (s)
TIA	einseitig	300	8/150 = 5 %	45/150 = 30%	p<0,001 (s)
TIA	zweiseitig	108	6/54 = 11%	16/54 = 30%	p<0,017 (s)
TIA	unauffällig	84	0/42 = 0%	2/42 = 5%	p<0,16 (ns)
GESAMT:					
CS		612	133/306 = 43%	205/306 = 67%	p<0,001 (s)
PRIND		480	64/240 = 27%	140/240 = 58%	p<0,001 (s)
TIA		492	14/246 = 6%	63/246 = 26%	p<0,001 (s)
ALLE		1584	211/792 = 27%	408/792 = 52%	p<0,001 (s)

s : Unterschied signifikant

ns : Unterschied nicht signifikant

(Signifikanzprüfung nach dem Binominaltest)

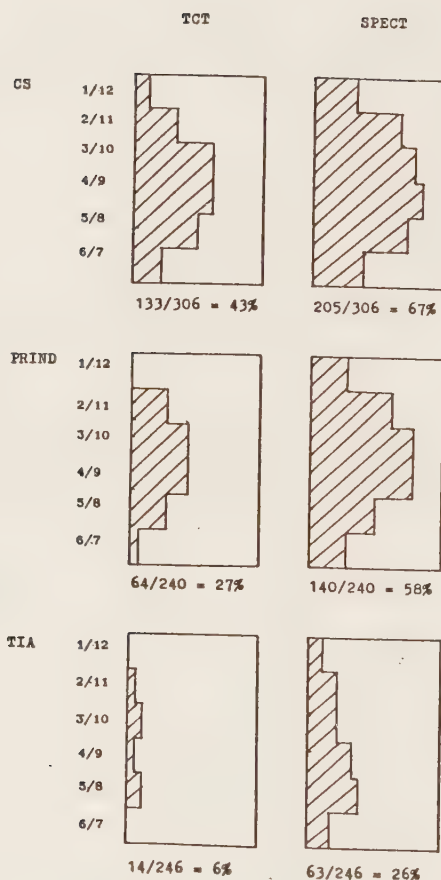


Abb. 4.29: Regionale Verteilung (prozentual) der Zonen verminderter Dichte (TCT) und der Regionen mit verminderter Durchblutung (SPECT) bei visueller Beurteilung.

Während die visuelle Beurteilung der Flußbilder der Xenon-133 D-SPECT besonders auf einem Seltenvergleich zwischen betroffener und asymptomatischer Halbschicht basiert, ermöglichte der Vergleich der Zwölftelschichtenflüsse mit den unteren Normgrenzen eine Beurteilung der absoluten Flußhöhe. Daher folgte ein Vergleich zwischen der Anzahl der Areale mit verminderter Dichte im TCT und der Anzahl der unter die Normgrenze verminderten ZSF bei den 132 Patienten mit CS, PRIND und TIA (Tab. 4.30). Hierbei zeigte sich bei den Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik kein signifikanter Unterschied bei der Ausdehnung der Minderdurchblutung, obwohl bei den Patienten mit PRIND eine größere Ausdehnung der morphologischen Defekte zu finden war als bei den Patienten mit TIA. Dagegen wiesen die Patienten mit bleibender neurologischer Symptomatik eine deutlich größere Ausdehnung der Minderdurchblutung auf. Insgesamt stellte sich die Ausdehnung der Minderdurchblutung um ein Drittel größer dar (36 %) als die Ausdehnung der Zonen verminderter Dichte (27 %). Wie Abb. 4.31 zeigt, war mit der Beurteilung der absoluten Flußhöhen auch die Erfassung von Niederflußarealen auf der asymptomatischen Seite möglich. Dies war besonders bei der Untersuchung von Patienten mit zweiseitigem Gefäßprozeß von Bedeutung, während bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß die visuelle Beurteilung der Flußbilder ein größeres Ausmaß der Minderdurchblutung aufzelgte als die Beurteilung der Flußhöhen.

Tab. 4.30: Anzahl der Areale mit verminderter Dichte im TCT und der Areale mit unter die Normgrenze verminderten Flußwerten der Xenon-133 D-SPECT bei Patienten mit CS, PRIND und TIA

KLINIK	ANGIOGRAPHIE-BEFUND	Anzahl BEURT. AREALE	ANZAHL DER AREALE MIT		
			VERMINDERTER DICHTE (TCT)	ZSF < Normgrenze (SPECT)	
CS	einseitig	444	82/222 = 37%	106/222 = 48%	$p < 0,02$ (s)
CS	zweiseitig	168	51/84 = 61%	53/84 = 63%	$p < 0,75$ (ns)
PRIND	einseitig	348	46/174 = 26%	35/174 = 20%	$p < 0,17$ (ns)
PRIND	zweiseitig	84	14/42 = 33%	15/42 = 36%	$p < 0,75$ (ns)
PRIND	unauffällig	48	4/24 = 17%	6/24 = 25%	$p < 0,48$ (ns)
TIA	einseitig	300	8/150 = 5%	36/150 = 24%	$p < 0,001$ (s)
TIA	zweiseitig	108	6/54 = 11%	24/54 = 44%	$p < 0,001$ (s)
TIA	unauffällig	84	0/42 = 0%	11/42 = 26%	$p < 0,001$ (s)
GESAMT:					
CS		612	133/306 = 43%	159/306 = 52%	$p < 0,04$ (s)
PRIND		480	64/240 = 27%	56/240 = 23%	$p < 0,40$ (ns)
TIA		492	14/246 = 6%	71/246 = 29%	$p < 0,001$ (s)
ALLE		1584	211/792 = 27%	286/792 = 36%	$p < 0,001$ (s)

s : Unterschied signifikant

ns: Unterschied nicht signifikant

(Signifikanzprüfung nach dem Binominaltest)

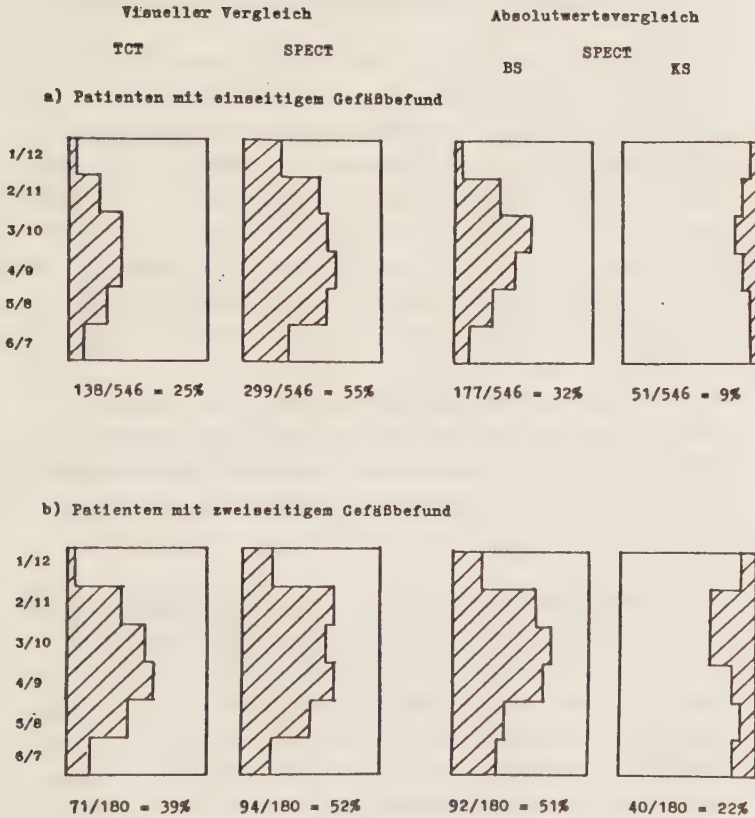


Abb. 4.31: Regionale (prozentuale) Verteilung der Zonen verminderter Dichte (TCT) und der Zonen mit verminderter Durchblutung (SPECT) im visuellen Vergleich und im Absolutwertevergleich bei Patienten mit einseitigem oder zweiseitigem Gefäßprozeß.

4.2 ERGEBNISSE DER REGIONALEN HIRNDURCHBLUTUNGS- MESSUNG NACH VERABREICHUNG VON AZETAZOLAMID

Bereits den Arbeiten von KETY (52) ist zu entnehmen, daß die Hirndurchblutung des Menschen verschiedenen Autoregulationsmechanismen unterliegt. So sinkt die zerebrale Durchblutung bei abfallendem arteriellem CO_2 -Partialdruck, während sie bei Hypertension ansteigt. 1960 beobachteten erstmals POSNER und PLUM einen Anstieg der Hirndurchblutung beim Menschen nach intravenöser Verabreichung des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid (80). In weiteren Versuchsreihen wurde der durchblutungssteigernde Effekt dieser Substanz von mehreren Autoren bestätigt (20, 89, 18, 66, 103; s. Tab. 4.32).

Die Meßergebnisse dieser Autoren erbrachten trotz unterschiedlicher Meßmethoden und applizierter Azetazolamid-Dosen regelmäßig Anstiege der Hirndurchblutung, wobei die Höhe der Durchblutungssteigerung der verschiedenen Patienten eine große Variabilität aufwies.

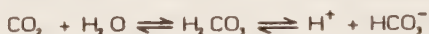
Um den zeitlichen Verlauf dieser Azetazolamid-Wirkung zu untersuchen, verwendete HAUGE (31) die Doppler-Sonographie, mit deren Hilfe er die Änderung der Flußgeschwindigkeit in den zum Gehirn führenden Arterien messen konnte. Bereits 2 Minuten nach Applikation von Azetazolamid konnte er einen Anstieg der Flußgeschwindigkeit verzeichnen, wobei er ein Maximum bei 25 Minuten angab. Nach 95 Minuten war die Steigerung der Flußgeschwindigkeit auf die Hälfte zurückgegangen.

Diese Beobachtungen konnten innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe von KREISIG (56) bestätigt werden. Durch Messungen der Hirndurchblutung mit der Xenon-133 D-SPECT an 6 Normalpatienten konnte er 5 Minuten nach Gabe von 1 g Azetazolamid einen signifikanten Anstieg der Hirndurchblutung nachweisen, wobei nach 180 Minuten wieder die Ausgangswerte erreicht wurden. Ein Maximum der Azetazolamid-Wirkung konnte bei ca. 15 Minuten angegeben werden.

Autor	Material	Methode	Azetazolamid-Dosis	ΔT	CBF-Änderung $\bar{x}$ (pro Patient)
POSNER/PLUM	1960 5 Patienten	mod. Stickoxydul-Methode	1-2g	30 min	+95% (54-135%)
EHRENREICH	1961 10 Patienten	mod. Stickoxydul-Methode	1-2g	30-60 min	+66% (15-111%)
SEVERINGHAUS/ COTEV	1968 4 Hunde 15 Hunde	Kr-85-Clearance (A-V)O ₂ -Differenz	25mg/kg KG 25mg/kg KG		+61% +64%
LAUX/RAICHEL	1978 5 Patienten Rhesusaffen	(A-V)O ₂ -Differenz O-15 markiertes Wasser	0,5g 30mg/kg KG		+30% +30%
VORSTRUP	1984 6 Patienten	Xe-133-Clearance	1g	3 min 20 min	+55% +70%

Tab. 4.32: Literaturübersicht über die Hirndurchblutungsmessungen nach Gabe von Azetazolamid

Weitere Untersuchungen sollten Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus liefern, der zu den beobachteten Durchblutungssteigerungen führte. Hierbei erbrachten die Messungen von EHRENREICH nach Gabe von Azetazolamid einen Abfall des zerebralen Gefäßwiderstands, woraus auf eine zerebrale Vasodilatation geschlossen werden konnte. Während bisher Berichte über eine direkte dilatatorische Wirkung der Substanz Azetazolamid auf die Gefäßmuskulatur nicht vorliegen, konnte die Wirkung von Azetazolamid als Carboanhydrasehemmer nachgewiesen werden (69). Das Enzym Carboanhydrase katalysiert die Stoffwechselreaktion



und ist in verschiedenen Geweben wie Niere und Lunge sowie in Erythrozyten zu finden. Im Hirngewebe gab GIACOBINI (25) eine Lokalisation des Enzyms in den Gliazellen und im Plexus choroideus an.

Auf Grund der Stoffwechselfunktion der Carboanhydrase sollte eine Hemmung des Enzyms durch Azetazolamid zu Störungen im Transportsystem der Ionen H^+ und HCO_3^- führen.

So konnte HEUSER (37) im Tierexperiment 10 Minuten nach Gabe von Azetazolamid eine Azidose des extrazellulären Hirngewebes nachweisen. Dagegen wurde in den Untersuchungen von EHRENREICH, HAUGE und VORSTRUP kein Einfluß von Azetazolamid auf den arteriellen CO_2 -Partialdruck beobachtet. Auch in den Untersuchungen von SEVERINGHAUS und COTEV mit unter experimentellen Bedingungen konstant gehaltenen arteriellen Blutgasen konnte die durchblutungssteigernde Wirkung von Azetazolamid gemessen werden. Eine Verringerung des venösen CO_2 -Gehalts wurde von EHRENREICH und GOTOH (28) beschrieben. In Untersuchungen über den Einfluß von Azetazolamid auf den Sauerstoffmetabolismus des Gehirns berichtete LAUX über ein Absinken der CMRO_2 (= cerebral metabolic rate of oxygen) von 32 Prozent, während die übrigen Autoren (80, 103) keine signifikanten Veränderungen des zerebralen Sauerstoff-Verbrauchs feststellen konnten.

Die eigenen Messungen der Hirndurchblutung nach Gabe von Azetazolamid gingen von der Vorstellung aus, daß es bei jedem Patienten eine Obergrenze der Hirndurchblutung bei maximaler Vasodilatation geben müßte. Es sollte daher untersucht werden, ob nach Verabreichung einer ausreichenden Dosis Azetazolamid die Autoregulationsmechanismen durchbrochen werden könnten, so daß je nach Regulationsniveau der Ruhedurchblutung ein unterschiedlich hoher Anstieg bis zum Erreichen der Maximaldurchblutung zu erwarten wäre.

Weiter sollte untersucht werden, ob die Maximaldurchblutung bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung gegenüber einer Kontrollgruppe von Normalpatienten vermindert wäre und dadurch eine bessere Differenzierung zwischen gesunden und erkrankten Patienten ermöglicht würde.

Schließlich sollte nicht nur die Durchblutungsänderung des Gesamthirns sondern die regionale Wirkung von Azetazolamid auf die Hirndurchblutung bei Normalpatienten und Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung untersucht werden.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde bei 46 Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung und bei 15 Normalpatienten die regionale Hirndurchblutung unter Ruhebedingungen gemessen. Nach einer zum Abklingen der Xenon-133 Restaktivität ausreichenden Wartezeit von 30 Minuten (56) wurde 1 g Azetazolamid i.v. im Bolus verabreicht und nach weiteren 15 Minuten die Hirndurchblutungsmessung wiederholt.

4.2.1 Die regionale Hirndurchblutung nach Gabe von Azetazolamid bei Normalpatienten

Die Schichtbilder der regionalen Hirndurchblutung von 15 Normalpatienten unter Ruhebedingungen und nach Gabe von Azetazolamid wurden in standardisierte Regions of Interest eingeteilt, so daß Halbschichten und Zwölftelschichten entstanden.

Bevor diese beurteilt wurden, wurde geprüft, ob sich durch die Verabreichung von Azetazolamid der arterielle CO_2 -Partialdruck verändert. Dieser lag bei der Ausgangsmessung im Mittel bei 36 ± 2 mmHg und blieb nach Gabe von Azetazolamid mit ebenfalls 36 ± 2 mmHg konstant.

4.2.1.1 Die Durchblutungsänderung nach Gabe von Azetazolamid In Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung

Bei 15 Normalpatienten wurden die Durchblutungsänderungen aller Halbschichtenflüsse der Schichten 2 und 3 (ΔRCBF ; ml/100g/min) in Abhängigkeit vom Wert der Ausgangsdurchblutung (RCBF ; ml/100g/min) aufgetragen. Hierbei zeigte sich ein umso größerer Durchblutungsanstieg je niedriger die Ausgangsdurchblutung war. Dabei ergab sich die Regressionsgerade mit der Gleichung

$$\Delta \text{RCBF} = - 0,73 \text{ RCBF} + 57$$

bei einer Korrelation von $r = 0,81$.

Aus dieser Beziehung wurde zur Beurteilung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung ein Normogramm erstellt, indem um die Regressionsgerade Toleranzgrenzen im Abstand von 2s berechnet wurden (Abb. 4.33). Diese konnten an Gerade angenähert werden. In diesem Normogramm wurden alle Halbschichtenflüsse, die nach Gabe von Azetazolamid keinen Anstieg über die untere Toleranzgrenze aufwiesen, als pathologisch bewertet.

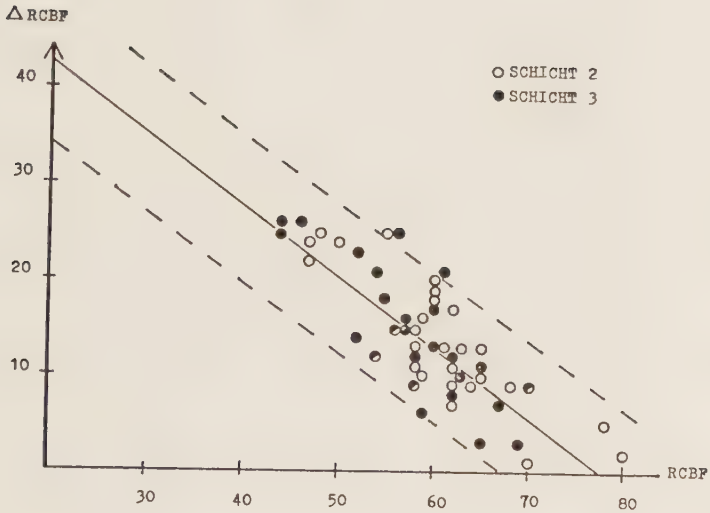


Abb. 4.33: Die Durchblutungsänderung ($\Delta RCBF$; ml/100g/min) nach Gabe von Azetazolamid in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung ($RCBF$; ml/100g/min) bei Beurteilung der Halbschichtenflüsse von Schicht 2 und 3 bei 15 Normalpatienten.

Regression: $\Delta RCBF = -0,73 RCBF + 57$; $r = 0,81$

Toleranzgrenzen im 2s-Abstand an Gerade angeglichen

4.2.1.2 Normalwerte und Normgrenzen nach Gabe von Azetazolamid

Zur Beurteilung der **regionalen** Durchblutungsänderung wurden die Zwölftelschichtenflüsse und Halbschichtenflüsse der 15 Normalpatienten vor Gabe von Azetazolamid (Tab. 4.34) und nach Gabe von Azetazolamid (Tab. 4.35) gemittelt. Die Ausgangswerte blieben dabei im Rahmen der bereits vorgestellten Normalwerte, die an 35 Normalpatienten unter Ruhebedingungen erhoben wurden (vgl. Tab. 4.1). Nach Gabe von Azetazolamid war ein Anstieg der mittleren Durchblutungswerte aller Regionen festzustellen, wobei die temporal und parietal gelegenen Zwölftelschichten die höchsten Durchblutungssteigerungen von 17 - 23 ml/100g/min aufwiesen. Im Seitenvergleich durch Bildung der mittleren (rechts zu links)-Quotienten konnte ein seitengleicher Anstieg der Hirndurchblutung bei Normalpatienten gemessen werden. Schließlich wurden als Vergleichswerte für die Beurteilung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung untere Normgrenzen der regionalen Durchblutung nach Gabe von Azetazolamid (Mittelwert - 2SD) berechnet (Tab. 4.36), wobei die Standardabweichungen niedriger waren als bei den Ausgangswerten.

Tab. 4.34: Normalwerte für Zwölftelschichtenflüsse und Halbschichtenflüsse bei 15 Normalpatienten vor Gabe von Azetazolamid

Schicht 1:	ZSF links ($\bar{x} \pm s_x$)	ZSF rechts ($\bar{x} \pm s_x$)	Signifikanz ⁺
	49 $\pm$ 5	49 $\pm$ 5	p < 0,0025
	63 $\pm$ 10	60 $\pm$ 10	p < 0,0025
	45 $\pm$ 12	44 $\pm$ 9	p < 0,01
	HSF links	HSF rechts	
	52 $\pm$ 7	51 $\pm$ 6	
Schicht 2:	ZSF links	ZSF rechts	
	41 $\pm$ 8	45 $\pm$ 8	p < 0,0025
	62 $\pm$ 9	65 $\pm$ 11	] p < 0,005
	78 $\pm$ 12	80 $\pm$ 12	
	72 $\pm$ 9	71 $\pm$ 8	
	62 $\pm$ 9	60 $\pm$ 8	
	47 $\pm$ 7	44 $\pm$ 8	
	HSF links	HSF rechts	
	61 $\pm$ 8	61 $\pm$ 8	p < 0,0005
Schicht 3:	ZSF links	ZSF rechts	
	35 $\pm$ 5	36 $\pm$ 7	p < 0,0025
	59 $\pm$ 8	61 $\pm$ 9	] p < 0,0005
	72 $\pm$ 10	74 $\pm$ 10	
	71 $\pm$ 8	72 $\pm$ 10	
	65 $\pm$ 8	65 $\pm$ 8	
	41 $\pm$ 8	39 $\pm$ 8	
	HSF links	HSF rechts	
	57 $\pm$ 7	58 $\pm$ 8	p < 0,0005

+ : Signifikanzprüfung gegenüber Tab. 4.35 (t-Test nach Student für gepaarte Daten)

Tab. 4.35: Normalwerte für Zwölftelschichtenflüsse und Halbschichtenflüsse sowie (rechts zu links)-Quotienten bei 15 Normalpatienten nach Gabe von Azetazolamid

Schicht 1:	ZSF links ($\bar{x} \pm s_x$)	ZSF rechts ($\bar{x} \pm s_x$)	ZSQ ($\bar{x} \pm s_x$)
	57 $\pm$ 10	56 $\pm$ 7	1,03 $\pm$ 0,12
	74 $\pm$ 13	71 $\pm$ 12	0,97 $\pm$ 0,10
	51 $\pm$ 11	48 $\pm$ 11	1,01 $\pm$ 0,11
	HSF links	HSF rechts	HSQ
	60 $\pm$ 8	59 $\pm$ 7	1,00 $\pm$ 0,08
Schicht 2:	ZSF links	ZSF rechts	ZSQ
	48 $\pm$ 8	50 $\pm$ 8	1,10 $\pm$ 0,16
	76 $\pm$ 7	79 $\pm$ 8	1,05 $\pm$ 0,09
	96 $\pm$ 9	97 $\pm$ 9	1,02 $\pm$ 0,08
	92 $\pm$ 6	89 $\pm$ 7	1,00 $\pm$ 0,06
	78 $\pm$ 6	73 $\pm$ 7	1,00 $\pm$ 0,06
	57 $\pm$ 9	52 $\pm$ 8	0,97 $\pm$ 0,08
	HSF links	HSF rechts	HSQ
	74 $\pm$ 4	74 $\pm$ 6	1,02 $\pm$ 0,07
Schicht 3:	ZSF links	ZSF rechts	ZSQ
	38 $\pm$ 6	39 $\pm$ 7	1,06 $\pm$ 0,15
	73 $\pm$ 7	76 $\pm$ 9	1,01 $\pm$ 0,11
	93 $\pm$ 7	94 $\pm$ 8	1,03 $\pm$ 0,07
	94 $\pm$ 6	93 $\pm$ 7	1,01 $\pm$ 0,06
	84 $\pm$ 8	82 $\pm$ 7	1,00 $\pm$ 0,07
	53 $\pm$ 12	51 $\pm$ 11	1,02 $\pm$ 0,10
	HSF links	HSF rechts	HSQ
	73 $\pm$ 4	72 $\pm$ 5	1,02 $\pm$ 0,07

Tab. 4.36: Normgrenzen der Zwölfteilschichtenflüsse und Halbschichtenflüsse sowie (rechts zu links)-Quotienten nach Gabe von Azetazolamid

ZSF-Grenzen links ($\bar{x} - 2s_x$)	ZSF-Grenzen rechts ($\bar{x} - 2s_x$)	ZSQ-Grenzen ($\bar{x} \pm 2s_x$)
37	42	0,79 ; 1,27
48	47	0,77 ; 1,17
29	26	0,79 ; 1,23
HSF-Grenze links	HSF-Grenze rechts	HSQ-Grenzen
45	45	0,84 ; 1,16

ZSF-Grenzen links	ZSF-Grenzen rechts	ZSQ-Grenzen
32	34	0,78 ; 1,42
62	63	0,87 ; 1,23
78	79	0,86 ; 1,18
80	75	0,88 ; 1,12
66	59	0,88 ; 1,12
39	36	0,81 ; 1,13
HSF-Grenze links	HSF-Grenze rechts	HSQ-Grenze
66	64	0,88 ; 1,14

ZSF-Grenzen links	ZSF-Grenzen rechts	ZSQ-Grenzen
26	25	0,76 ; 1,36
59	58	0,79 ; 1,23
79	78	0,89 ; 1,17
82	79	0,89 ; 1,13
68	68	0,86 ; 1,14
29	29	0,82 ; 1,22
HSF-Grenze links	HSF-Grenze rechts	HSQ-Grenzen
65	62	0,88 ; 1,14

4.2.2 Die regionale Hirndurchblutung nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung

Bei 46 Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung wurde die regionale Hirndurchblutung unter Standardbedingungen und nach Gabe von 1 g Azetazolamid gemessen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde bei 27 Patienten als Completed Stroke klassifiziert, während 19 Patienten an reversiblen ischämischen Symptomen im Sinne eines PRIND (N = 9) oder einer TIA (N = 10) litten. Bei allen Patienten wies die neurologische Symptomatik auf eine Ischämie in einer Hemisphäre hin, während die kontralaterale Hemisphäre asymptomatisch blieb. Dabei waren bei 33 Patienten Angiographiebefunde mit einseitigem Gefäßprozeß erhoben worden, während bei 13 Patienten ein beidseitiger Gefäßprozeß nachgewiesen worden war.

Jeweils nach Abschluß der rCBF-Messung wurde bei 40 Patienten der PaCO₂ gemessen. Hierbei ergab sich bei der Ausgangsmessung im Mittel ein Wert von 35 ± 3 mmHg. Dieser Wert blieb nach Gabe von Azetazolamid mit 35 ± 4 mmHg konstant.

4.2.2.1 Die Durchblutungsänderung nach Gabe von Azetazolamid in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung

Zunächst wurde das Durchblutungsverhalten der betroffenen Hemisphäre und der asymptomatischen Hemisphäre der Patienten mit CS, PRIND und TIA in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung untersucht. Hierzu wurden die Durchblutungsänderungen der Halbschichtenflüsse von Schicht 2 und 3 (Δ rCBF) in Normogramme eingetragen (Abb. 4.37,38,39). Dabei erreichten auf der betroffenen Seite bei den Patienten mit CS 81 Prozent der Halbschichtenflüsse die untere Toleranzgrenze des Normalbereichs nicht, während bei den Patienten mit PRIND 83 Prozent und bei den Patienten mit TIA 90 Prozent unter der Toleranzgrenze blieben. Auf der asymptomatischen Seite erreichten dagegen 75 Prozent der Halbschichtenflüsse den Normalbereich.

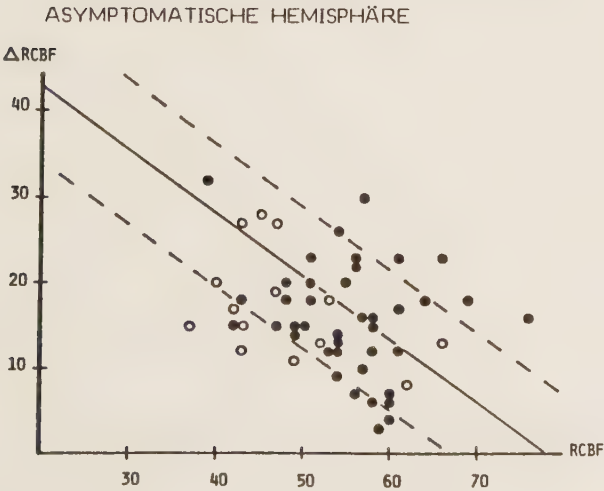
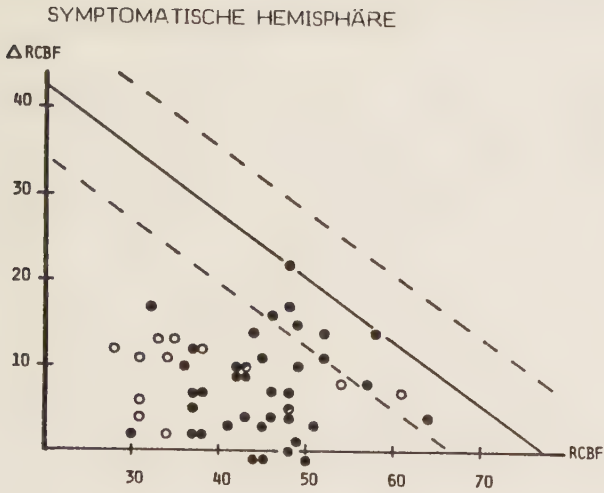
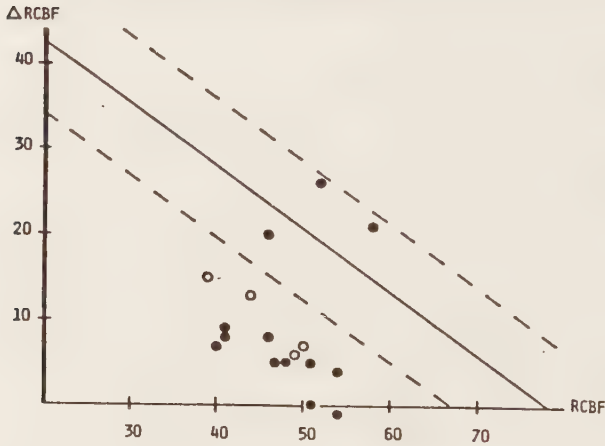


Abb. 4.37: Durchblutungsänderung (Δ RCBF; ml/100g/min) der Halbschichtenflüsse in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung nach Gabe von Acetazolamid bei Patienten mit Completed Stroke sowie angiographisch einseitigem (•) oder zweiseitigem (○) Gefäßbefund.

SYMPTOMATISCHE HEMISPHERE



ASYMPTOMATISCHE HEMISPHERE

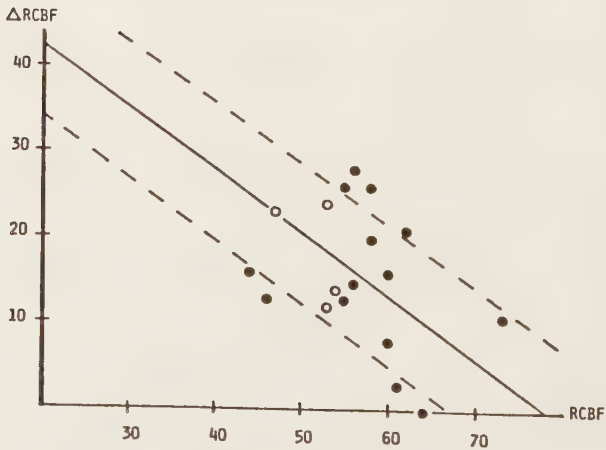


Abb. 4.38: Durchblutungsänderung ($\Delta RCBF$; ml/100g/min) der Halbschichtenflüsse in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit PRIND sowie angiographisch einseitigem (•) oder zweiseitigem (o) Gefäßbefund.

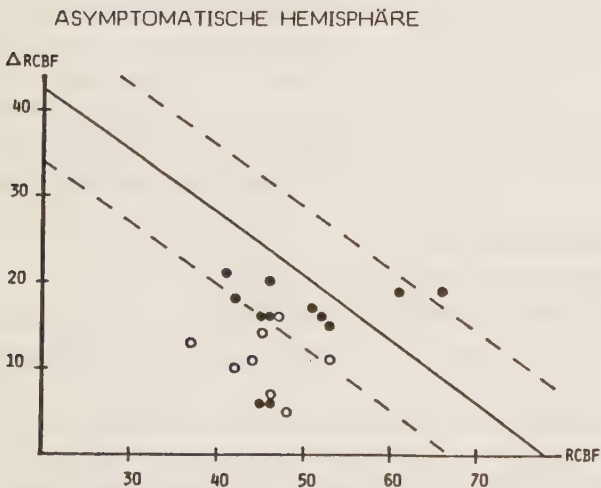
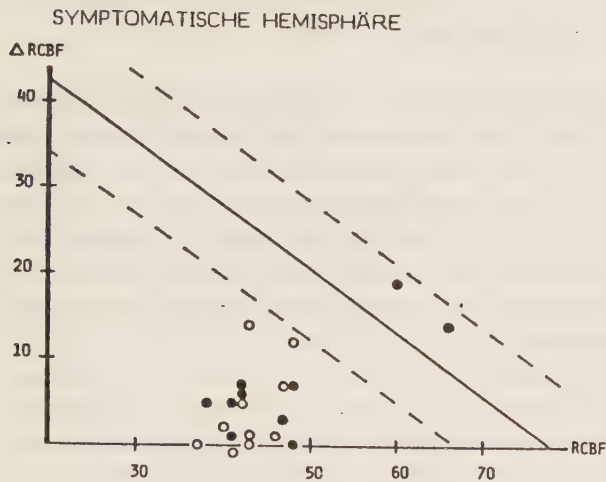


Abb. 4.39: Durchblutungsänderung (Δ RCBF; ml/100g/min) der Halbschichtenflüsse in Abhängigkeit von der Ausgangsdurchblutung nach Gabe von Acetazolamid bei Patienten mit TIA sowie angiographisch einseitigem (•) oder zweiseitigem (◦) Gefäßbefund.

4.2.2.2 Sensitivität der Halbschichtenflüsse vor und nach Gabe von Azetazolamid

Zur Beurteilung der Sensitivität wurde ein Patient dann als krank betrachtet, wenn entweder ein HSF der Schicht 3 unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs lag. Wie in Tab. 4.40 zu sehen ist, konnte die Sensitivität der Halbschichtenflüsse durch Verabreichung von Azetazolamid bei den Patienten mit CS um 33 % auf 96 % gesteigert werden. Bei den Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik (PRIND und TIA) stieg die Sensitivität um 42 % auf insgesamt 89 %.

Tab. 4.40: Sensitivität der Halbschichtenflüsse vor und nach Gabe von Azetazolamid

KLINIK	SENSITIVITÄT VOR GABE VON AZETAZOLAMID	SENSITIVITÄT NACH GABE VON AZETAZOLAMID	
CS	17/27 = 63 %	26/27 = 96 %	$p < 0,002$ (s)
PRIND	3/9 = 33 %	8/9 = 89 %	$p < 0,016$ (s)
TIA	6/10 = 60 %	9/10 = 90 %	$p < 0,129$ (ns)
GESAMT:	26/46 = 57 %	43/46 = 93 %	$p < 0,001$ (s)

s : Unterschied signifikant

ns: Unterschied nicht signifikant

(Signifikanzprüfung nach dem Binominaltest)

4.2.2.3 Zwölfteilschichtenflüsse vor und nach Gabe von Azetazolamid im Vergleich zur jeweiligen Normgrenze

Durch Einteilung der Flußbilder in Zwölfteilschichten konnte die regionale Durchblutung jedes Patienten vor und nach Gabe von Azetazolamid beurteilt werden. Hierbei wurden Differenzen zwischen den ZSF der Ausgangsmessung und der jeweils zugehörigen Normgrenze (vgl. Tab. 4.2) gebildet. Anschließend wurden die Differenzen ($\Delta_{\text{NG-v.A.}}$) der sich entsprechenden Areale auf der betroffenen Seite sowie auf der kontralateralen Seite gemittelt. In gleicher Weise wurden die mittleren Differenzen der ZSF nach Gabe von Azetazolamid ($\Delta_{\text{NG-n.A.}}$) zur zugehörigen Normgrenze (vgl. Tab. 4.36) gebildet.

Diese mittleren regionalen Abweichungen von der Normgrenze vor und nach Gabe von Azetazolamid wurden innerhalb der Patientengruppen mit CS, PRIND und TIA dargestellt (Abb. 4.41,42,43).

Hierbei zeigte sich, daß bei den Patienten mit CS bereits bei der Ausgangsmessung die Flußwerte der Areale 3,4,9,10 auf der betroffenen Seite unterhalb der Normgrenze lagen, während die Flußwerte auf der asymptomatischen Seite im Mittel über der Normgrenze lagen. Nach Gabe von Azetazolamid blieben die Flußwerte der betroffenen Seite weit deutlicher unter der Normgrenze.

Bei den Patienten mit PRIND wie bei den Patienten mit TIA blieben bei der Ausgangsmessung lediglich die Areale 3,10 in Schicht 3 gering unter der Normgrenze. Nach Gabe von Azetazolamid blieben die Flußwerte der betroffenen Seite in ebenso deutlichem Ausmaß unter der Normgrenze wie bei den Patienten mit CS. In der Gruppe mit TIA erreichten auch auf der asymptomatischen Seite einige Areale die Normgrenze nach Gabe von Azetazolamid nicht. Deshalb sollte der Einfluß des Gefäßbefunds auf die mittleren regionalen Abweichungen von der Normgrenze untersucht werden. Diese mittleren regionalen Abweichungen der Patienten mit einseitigem Gefäßbefund sind in Abb. 4.44 dargestellt, während die der Patienten mit zweiseitigem Gefäßbefund in Abb. 4.45 wiedergegeben sind.

Hierbei zeigte sich auf der betroffenen Seite ein stärkeres Ausmaß der regionalen Minderdurchblutung bei den Patienten mit zweiseitigem Gefäßbefund sowohl vor Gabe von Azetazolamid wie auch danach. Auf der asymptomatischen Seite erreichten die Patienten mit einseitigem Gefäßbefund, die auf dieser Seite ein regelrechtes Gefäßsystem aufwiesen, normale Durchblutungswerte. Bei den Patienten mit zweiseitigem Gefäßbefund zeigte sich dagegen auf der asymptomatischen Seite eine regionale Einschränkung der Durchblutung, die sich nach Gabe von Azetazolamid verstärkte.

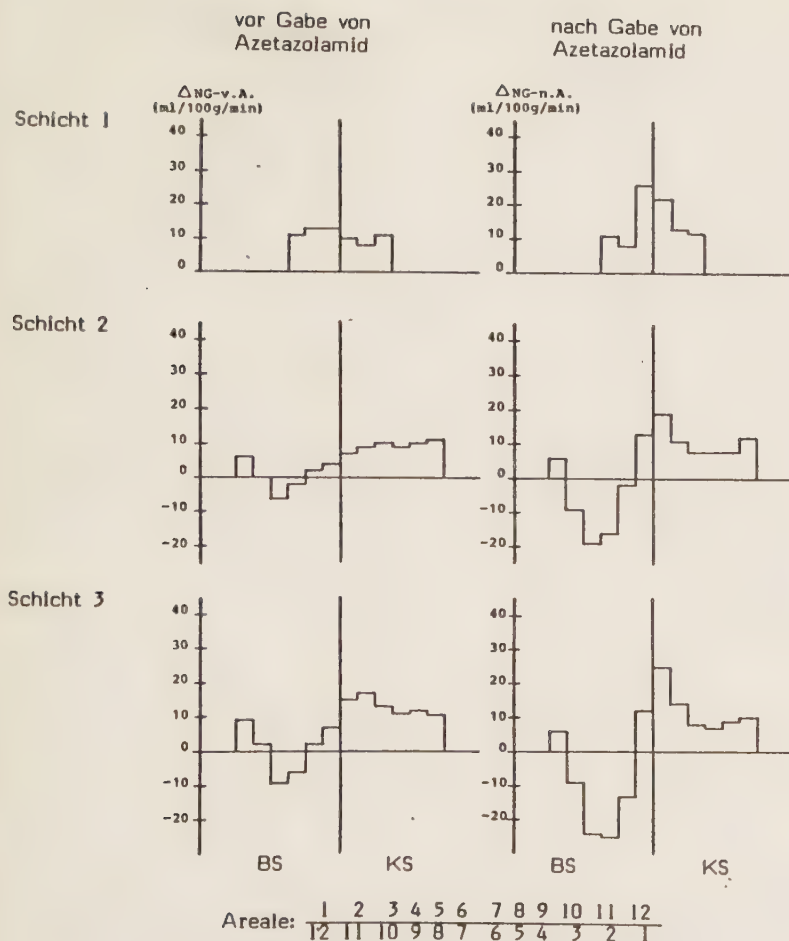


Abb. 4.41: Regionale mittlere Abweichung von der Normgrenze vor und nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit CS (N = 27).

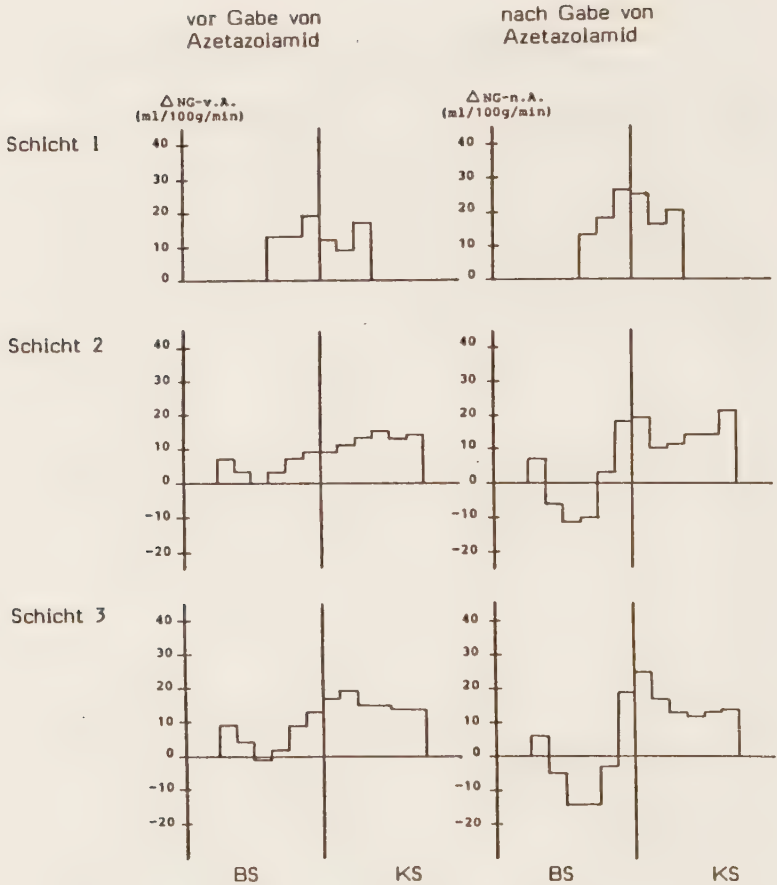


Abb. 4.42: Mittlere regionale Abweichung von der Normgrenze vor und nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit PRIND (N=9).

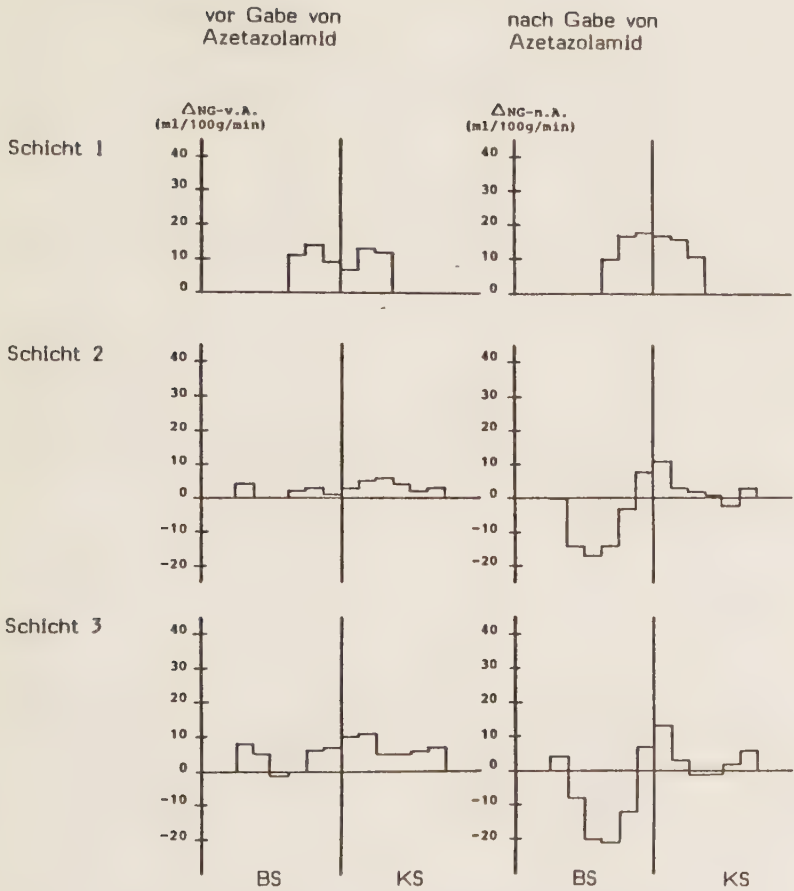


Abb. 4.43: Mittlere regionale Abweichung von der Normgrenze vor und nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit TIA (N = 10).

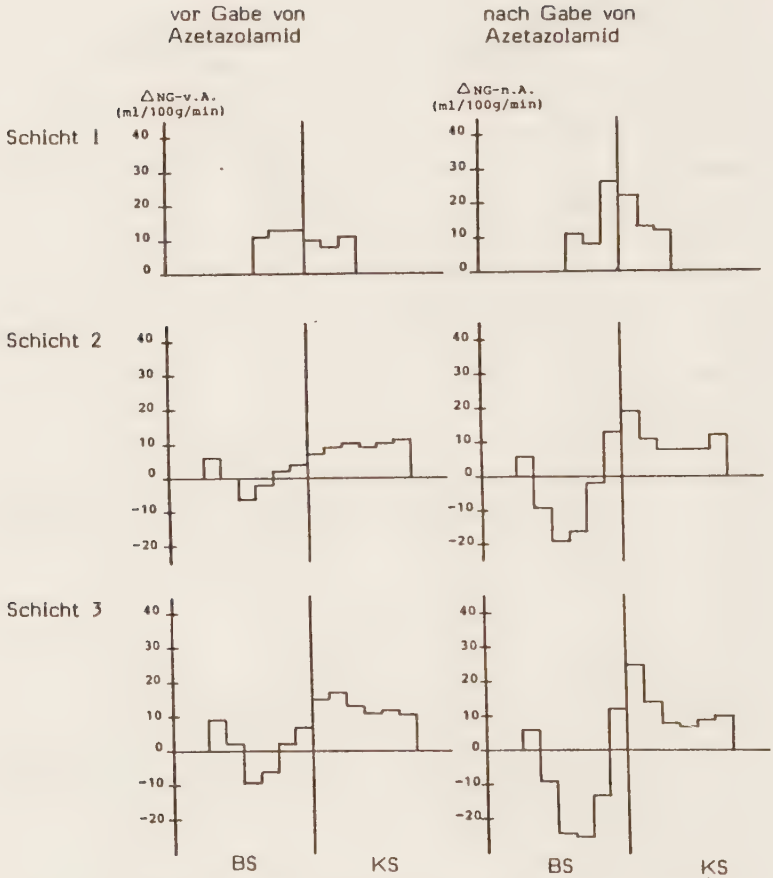


Abb. 4.44: Mittlere regionale Abweichung von der Normgrenze vor und nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß (N = 33).

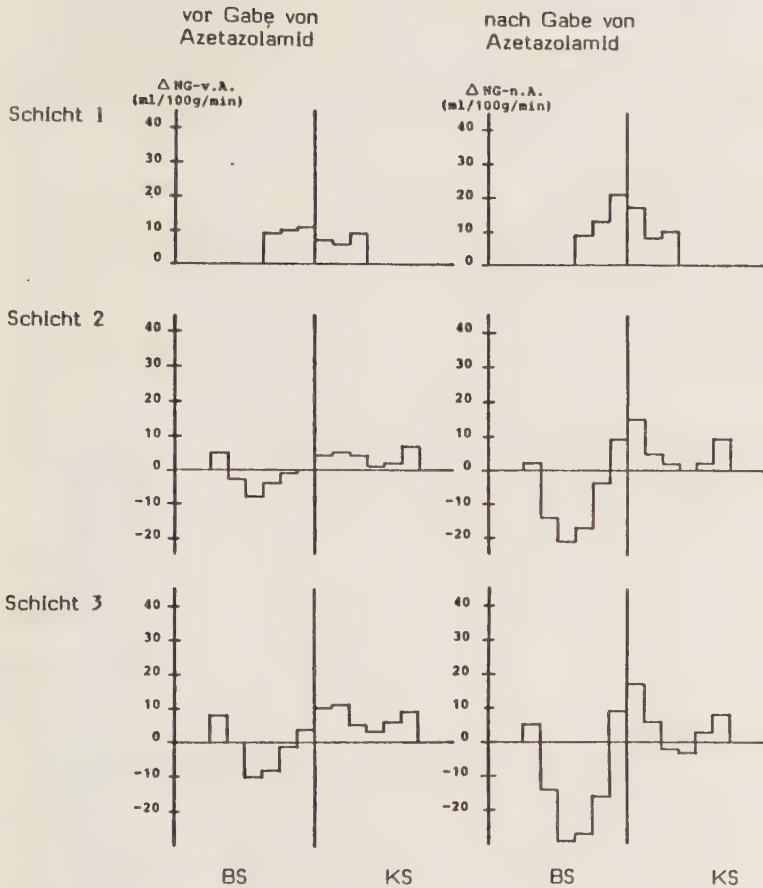


Abb. 4.45: Regionale Abweichung von der Normgrenze vor und nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit einseitiger klinischer Symptomatik aber zweiseitigem Gefäßprozeß (N = 13).

4.2.2.4 Kleinhirndiaschisis vor und nach Gabe von Azetazolamid

Wie in Tab. 4.46 zu sehen, wurde die Differenz zwischen den HSF der betroffenen Großhirnhemisphäre und der kontralateralen Großhirnhemisphäre durch Gabe von Azetazolamid verstärkt.

Tab. 4.46: Stärkste Halbschichtenquotientendifferenz (HSQD) der Schichten 2 oder 3 vor und nach Gabe von Azetazolamid bei Patienten mit CS, PRIND und TIA

KLINIK	N	HSQD VOR GABE VON AZETAZOLAMID	HSQD NACH GABE VON AZETAZOLAMID	
CS	27	0,25 $\pm$ 0,10	0,29 $\pm$ 0,12	p < 0,0025 (s)
PRIND	9	0,19 $\pm$ 0,07	0,23 $\pm$ 0,09	p < 0,05 (s)
TIA	10	0,09 $\pm$ 0,04	0,20 $\pm$ 0,09	p < 0,0025 (s)
GESAMT:	46	0,20 $\pm$ 0,10	0,26 $\pm$ 0,11	p < 0,0005 (s)

s: Unterschiede signifikant (t-Test nach Student für gepaarte Daten)

Im Vergleich dazu sollte untersucht werden, wie sich die Durchblutungsverhältnisse im Kleinhirnbereich nach Gabe von Azetazolamid darstellen. In den Abbildungen 4.41 - 45 zeigten sich bei den mittleren Abweichungen von der Normgrenze keine Durchblutungsvermindierungen im Kleinhirnbereich. Es sollte jedoch untersucht werden, ob sich der bei einigen Patienten unter Ruhebedingungen festgestellte Befund einer Kleinhirndiaschisis unter Azetazolamid-Einfluß veränderte. Dies konnte bei 44 Patienten durch Bildung von Kleinhirn-Quotientendifferenzen (KHQD; vgl. Kap. 4.1.2) beurteilt werden.

Nach der Ausgangsmessung fand sich bei 30 von 44 Patienten (68 %) eine negative Kleinhirn-Quotientendifferenz im Sinne einer Kleinhirndiaschisis. Bei 18 von 44 Patienten (41 %) blieb dieser Befund bestehen oder verstärkte sich nach Gabe von Azetazolamid, während er bei 12 von 44 Patienten (27 %) abnahm.

Bei 4 Patienten zeigte sich unter Ruhebedingungen eine Kleinhirndiaschisis, die den Normalbereich überschritt. Diese bildete sich nach Gabe von Azetazolamid in 3 Fällen zurück, während sie sich bei einem Patienten verstärkte. Dagegen verstärkte sich bei weiteren 3 Patienten eine nicht signifikante Kleinhirndiaschisis unter Azetazolamid so stark, daß die Kleinhirn-Quotientendifferenz außerhalb des Normalbereichs lag.

Abbildung 4.47 zeigt als Beispiel die Flußbilder eines Patienten, bei dem sich eine unter Ruhebedingungen gering ausgeprägte Kleinhirndiaschisis nach Gabe von Azetazolamid verstärkte.

5. DISKUSSION

5.1 DISKUSSION ZUR METHODIK

Mit der Einführung der Xenon-133 D-SPECT (Dynamische Single-Photon-Emissionscomputertomographie) wurde die dreidimensionale Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) ermöglicht (17, 63, 64, 65, 97, 10, 11). Die Verwendung von stationären Detektorsystemen hatte dagegen nur eine zweidimensionale Darstellung der Hirndurchblutung zugelassen. Dabei wurde nach Intraarterieller Applikation von Xenon-133 die Durchblutung einer Hemisphäre gemessen (39, 36, 61), während bei der Xenon-133-Inhalationsmethode und der Intravenösen Xenon-133-Clearance-Methode eine gleichzeitige rCBF-Messung über beiden Hemisphären erfolgte (2, 4, 77, 78). Hierbei wurde jedoch die Durchblutung von Niederflußarealen durch Überlagerungseffekte von der Gegenseite überschätzt (sog. look-through-Phänomen). Durch die Verwendung der ECT-Technik konnte dagegen die Tiefenausdehnung von Durchblutungsveränderungen dargestellt werden, wodurch diese Überlagerungseffekte reduziert wurden (19, 93).

Im Vergleich mit der Intraarteriellen Xenon-133 Injektionsmethode zeichnete sich die Xenon-133 D-SPECT mit Inhalativer Applikation des Radionuklids durch eine geringere Belastung für den Patienten während der Untersuchung aus. Dabei gab LASSEN (63) die Strahlenexposition bei Verwendung eines Gasgemisches mit einer Aktivität von 370 MBq/L (10 mCi/L) und 1-minütiger Inhalationsphase im geschlossenen System mit 0,37 cGy für die Gesamtlunge, 0,04 cGy für die Gonaden und 0,10 cGy für das Gehirn an. Nach den Angaben von ROEDLER (83) ließ sich dagegen für einen Untersuchungsvorgang mit Verabreichung von 1500 MBq (40 mCi) eine Strahlenbelastung errechnen, die mit 2 cGy vor allem die Bronchialschleimhaut betraf, während die Gonaden einer Strahlenbelastung von 0,02 cGy und das Gehirn von 0,20 cGy ausgesetzt waren.

Die Messung der regionalen Hirndurchblutung mit der Xenon- 133 D-SPECT und die Berechnung der Flußwerte mit Hilfe des KANNO-LASSEN-Algorithmus (48) birgt allerdings gewisse Fehlerquellen in sich. So unterschied OBRIST mit seiner Kompartiment-Analyse zwischen der schnell durchbluteten grauen Substanz, die innerhalb von 2 Minuten mit Xenon markiert wurde, und der langsamer durchbluteten weißen Substanz (78). Dagegen muß bei einer Untersuchungsdauer von 4 Minuten, wie dies bei der Xenon- 133 D-SPECT der Fall ist, davon ausgegangen werden, daß nicht nur die Durchblutung der grauen Hirnsubstanz, sondern auch die der weißen Hirnsubstanz gemessen wird.

Dabei ist die Markierung der Hirnsubstanz mit Xenon vom Verteilungskoeffizienten λ abhängig. Dieser ist gewebeabhängig, wobei für graue Substanz ein Wert von 0,85 und für weiße Substanz ein Wert von 1,5 gilt (36, 39, 43, 88). Im KANNO-LASSEN-Algorithmus wird der Berechnung der Flußwerte konstant der Wert 0,85 zugrunde gelegt als Verteilungskoeffizient für graue Hirnsubstanz. Hierbei bleibt auch eine Veränderung des Verteilungskoeffizienten in pathologisch verändertem Hirngewebe unberücksichtigt (73).

Als weitere Fehlerquelle muß berücksichtigt werden, daß bei der Berechnung der Flußwerte eine feste Zeit von 10 Sekunden zwischen dem Beginn der Xenoninhalation und der Anflutung des Nuklids im Gehirn angenommen wird. Durch individuelle Schwankungen der Herzkreislaufsituation und durch Verzögerungen im Bereich kraneller Gefäßprozesse muß damit gerechnet werden, daß der wahre rCBF-Wert zu hoch oder zu niedrig gemessen wird (98).

Schließlich tragen Compton-Streustrahlen, die bei der niederenergetischen Strahlung von 81 keV im Gehirn entstehen, trotz Korrekturfaktoren bei der Berechnung zu einer Verfälschung der wahren Flußwerte bei. Gegenüber der Verwendung von hochenergetischen Strahlen, wie dies bei der Positronenemissionscomputertomographie geschieht, wird dadurch die räumliche Auflösung der Methode nachteilig beeinflusst, so daß ein Abstand von

1,7 cm notwendig ist, um zwei Punkte im Gehirn voneinander unterscheiden zu können (41,98).

Neben den Fehlerquellen der Meßmethode soll auch das Auswertesystem für die Schichtbilder kritisch beurteilt werden. Da jeder Bildpunkt einem Meßwert für die regionale Hirndurchblutung entsprach, konnte die visuelle Beurteilung der Schichtbilder einen Eindruck über die Verteilung von Durchblutungsunterschieden vermitteln. Für eine quantitative Auswertung der Schichtbilder war es jedoch notwendig, die Vielzahl der Informationen auf ein sinnvolles Maß zu beschränken. Durch Einteilung der Schichtbilder in standardisierte Regions of Interest mit 12 gemittelten Blutflußwerten pro Einzelschicht konnten ähnlich wie bei der Sondentechnik 24 Regionen über dem Großhirn und 6 Regionen über dem Kleinhirn quantitativ erfaßt werden. Durch eine Standardisierung dieser Einteilung wurden dabei verschiedene Patienten miteinander vergleichbar gemacht. Die Größe der Regions of Interest mit einem Volumen zwischen 18 und 36 cm³ erfüllte dabei die Forderungen von TODD-POKROPEK und JARRITT, daß die Volumenelemente größer als die zweifache Auflösung des Systems sein sollten (100).

Schließlich konnte KREISIG (56) zeigen, daß diese Einteilung in Regions of Interest auch bei Auswertung durch verschiedene Untersucher reproduzierbare Ergebnisse lieferte, wobei bei den frontalen und okzipitalen ROI etwas stärkere Schwankungen auftraten als bei den übrigen ROI.

Die Einteilung in Zwölftelschichten ermöglichte eine regionale Beurteilung der Hirndurchblutung. Um auch Vergleichswerte für Halbschichten zu erhalten, wurde ein Mittelwert aus den 6 Zwölftelschichten einer Halbschicht berechnet. Hierbei wurden die kleineren frontalen und okzipitalen Areale etwas überbewertet, wobei jedoch gegenüber einer Region of Interest über der ganzen Halbschicht nur eine minimale Differenz von 1 ml/100g/min auftrat (56). Aus praktischen Erwägungen wurde daher eine Mittelwertbildung bevorzugt.

Da die eigenen Untersuchungen auch die Messung der regionalen Hirndurchblutung unter Ruhebedingungen und nach Gabe von Azetazolamid vorsahen, mußte schließlich die Wiederholbarkeit der Untersuchung geprüft werden. Hierbei konnte KREISIG (56) feststellen, daß 30 Minuten nach einer rCBF-Messung noch eine Restaktivität von 20 Prozent der Maximalaktivität vorhanden war. Bei der Wiederholung der rCBF-Messung 30 Minuten nach der Ausgangsmessung wurden Flußwerte gemessen, die durch die Restaktivität nicht verfälscht worden waren. Da in einer Leermessung vor Beginn der rCBF-Messung die Umgebungsstrahlung ermittelt wird, kann auch bei noch vorhandener Restaktivität im Patienten die Berechnung der Flußwerte entsprechend korrigiert werden. Auf Grund dieser Ergebnisse war eine Wiederholbarkeit rCBF-Messung 30 Minuten nach der Ausgangsmessung gegeben.

5.2 DISKUSSION ZUR AUSWAHL DER PATIENTEN

Ziel der Arbeit war es, die Möglichkeiten der Xenon-133 D-SPECT für den klinischen Gebrauch zu erproben. Zu diesem Zweck wurde einem Vergleichskollektiv von Normalpatienten ein streng selektiertes Kollektiv von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung gegenübergestellt. Bei der Auswahl der Patienten mußte auf Grund der Applikationsart des Radionuklids auf eine intakte Lungenfunktion geachtet werden. Außerdem war die Fähigkeit des Patienten zur Kooperation erforderlich, so daß motorisch unruhige Patienten und Patienten mit eingeschränkter Spontanatmung ausgeschlossen werden mußten. Bei einigen Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung entstanden durch Lähmungen der Gesichtsmuskulatur Schwierigkeiten, das Mundstück mit den Lippen dicht zu umschließen, so daß radioaktives Xenon entweichen konnte. Bei diesen Patienten konnte die Untersuchung nicht durchgeführt werden.

Bezüglich des Geschlechts wurden keine Einschränkungen in der Auswahl der Patienten getroffen. Auf Grund der Prävalenz der Erkrankung kamen jedoch mehr Männer (80 %) mit zerebrovaskulärer Erkrankung zur rCBF-Messung.

Bei der Einteilung der Patienten in Untergruppen wurde nicht zwischen ursächlichen Faktoren für das Ischämieereignis wie Embolie oder Arteriosklerose unterschieden (75), da diese Unterscheidung im Einzelfall oft schwierig zu treffen ist. Dagegen erfolgte eine Einteilung entsprechend dem klinischen Verlauf der Erkrankung in Gruppen mit Completed Stroke, PRIND und TIA. Die Zuordnung der Patienten zu diesen Gruppen wurde dadurch erschwert, daß geringe Funktionseinschränkungen nur bei sorgfältiger Untersuchung zu erkennen waren. Schließlich beruhte die Definition der Diagnose Completed Stroke auf dem Befund eines bleibenden Funktionsausfalls, wobei das Ausmaß dieser Ausfallsymptomatik nicht berücksichtigt wurde. Die Einteilung in angiographisch definierte Untergruppen erfolgte an Hand von Befunden, die von erfahrenen Neuroradiologen der Klinik erstellt worden waren. Hierbei war die Beurteilung der intrakraniellen Gefäße mit Hilfe der digitalen Subtraktionsangiographie nur eingeschränkt möglich, so daß diese Methode nur bei Gefäßprozessen im extrakraniellen Verlauf der Arteria carotis interna berücksichtigt wurde. In den meisten Fällen erfolgte daher eine transfemorale selektive Katheterangiographie, bei der das intrakranielle Gefäßsystem gut beurteilt werden konnte (16, 76).

5.3 DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

5.3.1 Diskussion der unter Ruhebedingungen erstellten Normalwerte

Bereits KETY und SCHMIDT veröffentlichten 1948 mit 54 ± 12 ml/100g/min einen Wert für die mittlere Durchblutung des Gesamthirns, den sie an 14 Probanden mit Hilfe der Stickoxydul-Methode ermitteln konnten (53). Diesen Wert bestätigten LASSEN und MUNCK 1955 durch Verwendung von Krypton-85 zur Hirndurchblutungsmessung bei 20 Probanden mit 52 ± 9 ml/100g/min (58).

Mit der Entwicklung von Techniken zur regionalen Hirndurchblutungsmessung durch Verwendung des Radionuklids Xenon-133 wurden neue Vergleichswerte für die Durchblutung hirnorganisch Gesunder geschaffen. Hierbei wurde bei der Analyse der Clearance-Kurven zwischen

der Durchblutung von grauer und weißer Hirnsubstanz und einer mittleren Hirndurchblutung unterschieden.

Zur Beurteilung der Durchblutung des Großhirns gaben verschiedene Autoren Mittelwerte aus mehreren Meßregionen an (37, 43, 71, 78, 95). Als Mittelwerte für graue und weiße Substanz berechneten sie Flußwerte zwischen 45 ± 8 ml/100g/min und 69 ± 16 ml/100g/min. Dagegen wurde über mittlere Durchblutungs-
werte für graue Hirnsubstanz zwischen 74 ± 11 ml/100g/min und 107 ± 21 ml/100g/min berichtet, während die weiße Hirnsubstanz eine Durchblutung von 19 ± 4 ml/100g/min bis 24 ± 5 ml/100g/min aufwies.

Für die Durchblutung des Kleinhirns konnte JUGE einen Mittelwert von 52 ± 13 ml/100g/min angeben (46).

Der Einsatz der Xenon-133 D-SPECT ermöglichte die Darstellung der Hirndurchblutung auf axialen Schichtbildern. Während die eigene Arbeitsgruppe ein Meßsystem mit 3 Schichten verwendete, veröffentlichte SHIRAHATA Normalwerte für die Hirndurchblutung bei einem 5 Schichtensystem (91). Jeweils in der untersten Schicht wurde die Durchblutung des Zerebellums gemessen, wobei am eigenen Normalkollektiv ein Mittelwert von 53 ± 8 ml/100g/min errechnet wurde, während SHIRAHATA bei 39 Probanden eine zerebellare Durchblutung von 54 ± 6 ml/100g/min fand.

Durch Mittelung der Flußwerte in den übrigen Schichten wurde die Durchblutung des Großhirns berechnet, wobei die eigenen Messungen einen Wert von 59 ± 6 ml/100g/min erbrachten, während SHIRAHATA einen etwas niedrigeren Wert von 56 ± 7 ml/100g/min angab.

Die regionale Beurteilung der Hirndurchblutung durch Berechnung von Zwölftelschichtenflüssen zeigte bei den eigenen Untersuchungen eine höhere Durchblutung in den temporal und parietal gelegenen Zonen, während die frontalen und okzipitalen Regionen eine geringere Durchblutung aufwiesen (s. Tab. 4.1.1.a). Auch HEISS (35) beobachtete bei zweidimensionalen Durchblutungsmessungen eine regional

höhere Durchblutung im temporalen und parietalen Bereich. Im Vergleich zwischen linker und rechter Hemisphäre zeigte sich bei den eigenen Ergebnissen keine signifikante Seitendifferenz, während SHIRAHATA eine mit 1,4 ml/100g/min signifikant höhere Durchblutung der linken Hemisphäre angab und auch MEYER (71) über eine stärkere Durchblutung der linken Hemisphäre bei Normalpatienten berichtete. Dabei ist zu betonen, daß bei den eigenen Messungen besonders darauf geachtet wurde, daß externe Einflüsse wie Ventilatorgeräusche oder optische Reize so weit wie möglich vermieden wurden, um eine regionale Durchblutungssteigerung durch Aktivierung einer bestimmten Hirnregion auszuschließen.

Nachdem die eigenen Normalwerte für die Hirndurchblutung gesunder Patienten dem Vergleich mit der Literatur standgehalten hatten, mußte geklärt werden, ob Faktoren wie eine Abhängigkeit vom arteriellen CO_2 -Partialdruck oder vom Lebensalter des Patienten eine Korrektur notwendig machten, bevor Vergleiche mit den Flußwerten von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung angestellt werden konnten.

Mehrfach war über eine lineare Abhängigkeit der Hirndurchblutung vom arteriellen CO_2 -Partialdruck berichtet worden, wobei ein Anstieg des CBF von 1,37 bis 2 ml/100g/min beim Anstieg des PaCO_2 um 1 mm Hg beobachtet wurde (3, 36). In der eigenen Arbeitsgruppe prüfte KREISIG (56) diese Abhängigkeit durch rCBF-Messungen unter Ruhebedingungen und unter Hyperventilation. Auch er konnte eine lineare Abhängigkeit des rCBF vom PaCO_2 mit einem Korrekturfaktor von 1,45 feststellen. In einem für PaCO_2 -Werte normalen Bereich von 32 - 44 mmHg zeigte sich allerdings eine so starke interindividuelle Streuung, daß in diesem Bereich keine eindeutige Korrelation gefunden werden konnte. Da für die Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung nur rCBF-Messungen bei einem PaCO_2 von 32 - 44 mmHg zugelassen wurden, konnte in diesem Bereich auf eine Korrektur der rCBF-Werte verzichtet werden.

Andere Autoren berichteten über einen Abfall der zerebralen Durchblutung mit zunehmendem Lebensalter (54, 90, 71). Im Patientengut der eigenen Arbeitsgruppe mit Normalpatienten zwischen 19 und 72 Jahren und einem mittleren Lebensalter von 44 ± 13 Jahren, konnte lediglich ein geringes Absinken der Hirndurchblutung mit steigendem Lebensalter bei einer Regression von $y = -0,06x + 61$ und einer Korrelation von $r = -0,12$ gefunden werden. Auch SHIRAHATA konnte bei 39 Normalpatienten nur über ein Gefälle von $y = -0,12x + 61$ und eine Korrelation von $r = -0,31$ berichten. Obwohl die Patientengruppe mit zerebrovaskulärer Erkrankung bezüglich des durchschnittlichen Lebensalters älter war, wurde auf Grund der dargestellten Ergebnisse auf eine Korrektur der Flußwerte bezüglich des Lebensalters verzichtet.

Nach Abschluß dieser Betrachtungen konnte ein Bereich für die regionale Hirndurchblutung von Normalpatienten angegeben werden, der mit einer Breite von Mittelwert ± 2 SD bei annähernder Normalverteilung 95 % der Flußwerte des Normalkollektivs enthielt. Zur Beurteilung der Flußwerte von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung wurde die untere Grenze dieses Normalbereichs verwendet.

5.3.2 Diskussion der Meßergebnisse bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung unter Ruhebedingungen

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit lautete,

- a) eine Methode zur klinischen Bewertung der rCBF-Studien von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung zu entwickeln,
- b) mit Hilfe dieser Methode die Darstellung von Durchblutungsveränderungen (Tiefe und Ausdehnung von Minderdurchblutungen) zu untersuchen,
- c) die Methode auf ihre Eignung für die Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen (Sensitivität) zu prüfen.

Im Folgenden soll diskutiert werden, welche Ergebnisse die eigenen Messungen in Bezug auf diese Fragen lieferten.

Als Methode zur klinischen Beurteilung der Flußbilder von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung, wurden verschiedene Vergleichsmöglichkeiten entwickelt.

Die **visuelle Beurteilung** ermöglichte es, innerhalb der Flußbilder eines Patienten mit einseitig betonter Minderdurchblutung, im Seitenvergleich die Ausdehnung regionaler Durchblutungsverminderungen zu erfassen.

Eine **quantitative Beurteilung** wurde durch den Vergleich mit Normalwerten durchgeführt. Hierbei ermöglichte die Einteilung in standardisierte Regions of Interest die Beurteilung der Durchblutung größerer Regionen (Halbschichten) und enger begrenzter Regionen (Zwölftelschichten). Dabei wurden im **Absolutwertevergleich** die gemessenen rCBF-Werte (ml/100g/min) als pathologisch bewertet, wenn sie unterhalb der unteren Normgrenze (Mittelwert - 2s) lagen. Im **Relativwertevergleich** wurde in Anlehnung an die Auswertemethoden der Radionuklid Angiographie (8) der Seitenvergleich bewertet, wobei ein Quotient dann auf eine pathologische Seitendifferenz hinwies, wenn er den zulässigen Normalbereich überschritt.

Mit Hilfe dieser Bewertungsmethoden wurde untersucht, wie sich Durchblutungsveränderungen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung unter Berücksichtigung klinischer, gefäßmorphologischer und hirngewebsmorphologischer Kriterien darstellten.

Beurteilung des absoluten Maßes von Durchblutungsverminderungen:

Im Halbschichtenvergleich zeigte sich, daß es bei allen klinisch und angiographisch definierten Patientengruppen auf Grund großer Streuungen zu einer Überschneidung der Flußwerte der betroffenen Hemisphäre mit dem Normalbereich kam (vgl. Abb. 4.3,6,9). Hierbei grenzten sich die Patienten mit bleibender neurologischer Symptomatik (CS) stärker vom Normalbereich ab als die Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik (PRIND und TIA), und die Patienten mit zweiseitigem Gefäßprozeß wiesen im Durchschnitt niedrigere Flußwerte auf, als die Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß (vgl. Tab. 4.4,7,10). Durch stärkere Re-

gionalisierung mit Beurteilung der im Focus der Ischämie gelegenen Zwölftelschicht verbesserte sich die Abgrenzung vom Normalbereich besonders bei den Patienten mit CS und bei den Patienten mit zweiseitigem Gefäßprozeß, eine geringe Überlappung mit dem Normalbereich blieb jedoch in allen Patientengruppen bestehen.

In der Literatur konnte HEDDE zeigen (32), daß bei Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß das Ausmaß der Minderdurchblutung unabhängig von Obliterationsgrad des Gefäßprozesses war. Auch HERRSCHAFT (36) fand keine Durchblutungsunterschiede bei Patienten mit einseitigem symptomatischem Verschuß der A. carotis interna (mittlere Durchblutung der betroffenen Hemisphäre = 47 ml/100g/min) und Patienten mit einseitiger symptomatischer Stenose der A. carotis interna (mittlere Durchblutung der betroffenen Hemisphäre = 46 ml/100g/min). Dagegen fand er bei Patienten, die auf der asymptomatischen Seite zusätzlich eine Stenose der A. carotis interna aufwiesen, eine niedrigere Durchblutung auf der betroffenen Seite von 44 ml/100g/min. Ähnliche Ergebnisse beschrieb auch YONEKURA (104), der bei einem Normalbereich von 55 ± 21 ml/100g/min (Mittelwert $\pm 2s$) mit intravenöser Xenon-133-Clearance-Technik für einseitige Stenosen bzw. Verschlüsse der A. carotis interna mittlere Hemisphärenflüsse von 48 bzw. 49 ml/100g/min angab, während er bei bilateralen Gefäßprozessen über Flußwerte von 47 ml/100g/min auf der Seite des Gefäßverschlusses berichtete.

Bei der Abgrenzung vom Normalbereich konnten auch andere Autoren keine stärkeren Durchblutungsinderungen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung feststellen. Insbesondere wurde bei fokalen Messungen über Ischämiegebieten keine Reduktion der Durchblutung auf 0 ml/100g/min beobachtet, wie dies in Nekrosearealen zu erwarten wäre. Auch bei den eigenen Messungen wurde als niedrigster Zwölftelschichtenfluß bei einem Patienten ein Wert von 18 ml/100g/min gefunden. Dieser Befund ließ sich dadurch erklären, daß außer dem Nekrosegebiet auch etwas umliegendes durchblutetes

Gewebe durch die Schnittebenen getroffen wurde, so daß es zu einer Überlagerung zwischen durchblutetem Gewebe und Nekroseareal bei der Messung kam. Während bei zweidimensionalen Messungen auch das sog. "look-through"-Phänomen als Überlagerung von der nicht betroffenen Hemisphäre berücksichtigt werden mußte (19, 93), konnte dieser Einfluß durch die ECT-Technik verringert werden (45). Als Hauptursache für eine Überbewertung minderdurchbluteter Areale gibt HOLM (41) jedoch den Einfluß der Compton-Streustrahlung mit bis zu 40 % an.

Bei der Beurteilung klinisch definierter Patientengruppen wurde von den meisten Autoren besonders die Gruppe mit reversibler neurologischer Symptomatik (TIA) untersucht (82, 92, 79, 30, 10/, 102, 104). Dabei berichteten sie im chronischen Stadium nach abgelauferer TIA meist über normale Durchblutungswerte (102, 104), ähnlich wie sie bei den eigenen Messungen bei Patienten mit TIA und einseitigem oder zweiseitigem Gefäßbefund im chronischen Stadium gefunden wurden. Im akuten Stadium fiel jedoch auf, daß nach transitorischen ischämischen Attacken bei einigen Patienten regionale Hyperperfusionen auftraten, während andere Patienten eine regionale Minderdurchblutung aufwiesen (79, 30, 10/, 92).

Bei den eigenen Messungen konnte eine ähnliche Beobachtung in der Patientengruppe gemacht werden, die trotz vorübergehender neurologischer Symptomatik unauffällige Angiographiebefunde zeigten. In dieser Gruppe wurde bei 4 Patienten mit TIA eine stärkere Durchblutung der betroffenen Hemisphäre gefunden.

PAULSON (79) hatte bei der Untersuchung einer Gruppe von Patienten mit TIA ohne Gefäßverschluß bei einigen Patienten innerhalb der ersten 1,5 Tage nach dem ischämischen Ereignis eine verstärkte Durchblutung auf der betroffenen Seite gefunden und damit erklärt, daß sich ein möglicherweise embolisch entstandener Gefäßverschluß spontan rekanalisiert haben könnte und es im Gefolge der durch die Ischämie entstandenen Gewebsazidose zu einer reaktiven Hyperperfusion gekommen sein könnte.

Andere Autoren berichteten auch über eine Hyperperfusion auf der betroffenen Seite nach 4 bis 15 Tagen nach Eintritt des ischämischen

Ereignisses (92, 101), so daß die eigenen Befunde damit gut vereinbar sind.

Bei den Patienten mit PRIND wurde bei den eigenen Untersuchungen nur in einem Fall eine etwas höhere Durchblutung auf der betroffenen Seite gefunden, so daß bei den übrigen Patienten trotz möglicherweise rekanalisiertem Gefäßprozeß eine Minderdurchblutung eingetreten war.

Beurteilung der Ausdehnung der Durchblutungsverminderungen:

Beim visuellen Vergleich zwischen der Ausdehnung minderdurchbluteter Regionen auf den Flußbildern der Xenon-133 D-SPECT und der Ausdehnung von Zonen verminderter Dichte auf den Transmissions-Computertomogrammen stellte sich die Minderdurchblutung etwa doppelt so groß dar wie der Gewebedefekt.

Dabei war es wichtig, daß die meisten Untersuchungen im chronischen Stadium der Erkrankung durchgeführt worden waren, so daß sich das Infarktareal gut vom umgebenden Gewebe abgegrenzt hatte (84), wobei eine regionale Verteilung der Dichteminderungen entsprechend dem zugrunde liegenden Gefäßprozeß vorlag (55).

Auch bei Untersuchungen mit der Positronenemissions-Computertomographie zeigte sich eine Ausdehnung der funktionellen Störung in Regionen, die morphologisch noch intakt erscheinen (1).

Bei der Beurteilung der Ausdehnung von Minderdurchblutungen im Vergleich zum Normalfluß zeigte sich, da damit auch die Gesamthöhe des Durchblutungslevels in die Beurteilung einging, daß die Minderdurchblutung auf der betroffenen Seite bei den symptomfreien Patienten mit PRIND und TIA sich als etwa gleich groß darstellte. Patienten mit CS wiesen eine größere Ausdehnung der Minderdurchblutung auf. Außerdem konnten mit dieser Methode auch minderdurchblutete Areale auf der asymptomatischen Seite gefunden werden.

Im Anschluß an einen akuten zerebralen Infarkt hatten mehrere Autoren über eine Minderdurchblutung auch in der nicht betroffenen Großhirnhemisphäre berichtet (49, 72, 94). Dieses als Diaschisis be-

zeichnete Phänomen konnte auch unter experimentellen Bedingungen mit künstlich erzeugten Gewebsläsionen gefunden werden (49). Im zeitlichen Verlauf nach Einsetzen des ischämischen Insults blieb die betroffene Hemisphäre minderdurchblutet oder zeigte einen langsamen Anstieg der Durchblutung (72, 94, 81), während auf der asymptomatischen Seite nach den Angaben von MEYER (72) und SLATER (94) innerhalb der ersten Woche eine Minderdurchblutung eintrat, die sich im Verlauf von etwa 3 Wochen wieder normalisierte.

Die bei den eigenen Messungen gefundenen minderdurchbluteten Areale auf der asymptomatischen Seite könnten daher Ausdruck einer Diaschisis sein. Da die meisten Patienten jedoch im chronischen Stadium der Erkrankung nach mehr als 1 Monat untersucht wurden und bei den Patienten mit zweiseitigem Gefäßprozeß mehr minderdurchblutete Areale auf der asymptomatischen Seite zu finden waren als bei den Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß könnten die gefundenen minderdurchbluteten Areale auch Ausdruck einer beginnenden, aber noch nicht symptomatisch gewordenen Insuffizienz des Gefäßsystems sein.

Eine Ausdehnung von regionalen Durchblutungsverminderungen auch auf das Kleinhirn wurde ebenfalls bei den eigenen Messungen beobachtet. Im Kleinhirnbereich wurde auf Grund der schwierigeren Einteilung in Regions of Interest auf einen Vergleich der absoluten Flußwerte mit den Normalwerten verzichtet, sondern nur ein Seitenvergleich angestellt. Hier zeigte sich in mehreren Fällen eine relative Minderdurchblutung der Kleinhirnhälfte, die gekreuzt zur symptomatischen Großhirnhemisphäre lag. Dieses als gekreuzte Kleinhirndiaschisis bezeichnete Phänomen wurde von BARON (5) im Anschluß an Infarkte des Großhirns beobachtet, während KANAYA (47) eine gekreuzte Kleinhirndiaschisis nach Blutungen im Putamen fand. Dabei fand MENEGHETTI (70) nach ausgedehnten Infarkten eine persistierende Kleinhirndiaschisis, während bei nicht so ausgedehnten Infarkten auch eine vorübergehende Kleinhirndiaschisis auftrat.

Als Erklärung für dieses Phänomen vermutete er eine funktionelle

Deaktivierung cortico-ponto-cerebellarer Bahnen (15).

Bei den eigenen Untersuchungen fand sich eine signifikante gekreuzte Kleinhirndiaschisis im chronischen Stadium der Erkrankung ebenfalls etwas häufiger bei Patienten mit schweren Completed Stroke und ausgedehntem Hirnmorphologischen Defekt. Die Diaschisis konnte aber auch bei Patienten mit TIA und PRIND festgestellt werden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch symptomfrei waren und bei denen zum Teil keine Läsionen des Hirngewebes nachweisbar waren.

Sensitivität der Methode:

Nachdem untersucht worden war, wie sich die Durchblutungsverhältnisse bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung darstellen, sollte geprüft werden, wie hoch die Sensitivität der Methode für den Einsatz in der klinischen Diagnostik ist. Hierbei zeigte sich (vgl. Tab. 4.5,8,11 und Tab. 4.17,21,25), daß der stärker regionalisierte Zwölfteischichtenvergleich eine höhere Sensitivität erbrachte als der Halbschichtenvergleich. Dabei eignete sich der Relativwertevergleich besonders dazu, Patienten mit einseitig betontem Gefäßprozeß als krank zu erkennen, während Patienten mit zweiseitigem Gefäßprozeß besser über den Absolutwertevergleich erkannt wurden. Insgesamt wurden daher bei einer Kombination aus Vergleich der Zwölfteischichtenflüsse oder der Zwölfteischichtenquotienten im Gesamtkollektiv 62 von 64 Patienten mit CS als krank erkannt (97 %), während 33 von 43 Patienten mit PRIND (77 %) und 33 von 45 Patienten mit TIA (73 %) als krank erkannt wurden.

Im Vergleich hierzu erbrachte die Radionuklid Angiographie bei Patienten mit CS in 93,1 % positive Befunde und bei Patienten mit asymptomatischer Stenose, PRIND oder TIA in 77,3 % positive Befunde (BÜLL 7,9).

Dagegen wurde mit Hilfe der Transmissions-Computertomographie bei den Patienten mit CS in 95 % ein Gewebedefekt erkannt, während bei den Patienten mit asymptomatischer Stenose, PRIND und TIA nur in 25 % der Fälle ein positiver Befund erhoben wurde.

5.3.3 Diskussion der Meßergebnisse vor und nach Gabe von Azetazolamid

Aus der Literatur war ein rascher und anhaltender Anstieg der Hirndurchblutung nach Verabreichung des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid bekannt, wobei dieser Effekt am wahrscheinlichsten durch zerebrale Vasodilatation zu erklären war (80, 20, 89, 18, 66, 103). Als Ursache für diese Vasodilatation kam nach den Untersuchungen von HEUSER (37) eine nach Gabe von Azetazolamid auftretende Azidose des Hirngewebes in Betracht, die GOTOH (28) mit einer Blockierung des Abtransports von Stoffwechselmetaboliten wie H^+ und HCO_3^- zu erklären versuchte. Durch Verabreichung von Azetazolamid sollte es daher möglich sein, die Anpassungsfähigkeit des Gehirns an Situationen mit gesteigertem Durchblutungsbedarf zu untersuchen. Um Störungen dieser Anpassungsfähigkeit zu verdeutlichen, schlug SULLIVAN (99) vor, Azetazolamid bei der rCBF-Messung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung einzusetzen. Im Gegensatz zu einer Anregung der Hirndurchblutung durch CO_2 -Inhalation (23) zur Prüfung der Reservekapazität der zerebralen Durchblutung könnte mit dem Einsatz von Azetazolamid eine Änderung von Blutdruck, Puls und Atmung vermieden werden.

Bei den eigenen Messungen wurde jedoch vor der Anwendung von Azetazolamid bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung die normale Reaktion der Hirndurchblutung auf diese Substanz an 15 Normalpatienten studiert.

Zunächst wurde in Übereinstimmung mit der Literatur keine Änderung des arteriellen CO_2 -Partialdrucks nach Gabe von 1 g Azetazolamid gefunden (20, 31, 103):

Bei der rCBF-Messung kam es zu unterschiedlichen Durchblutungsanstiegen der Hemisphären zwischen 1 und 52 %, wobei eine lineare Abhängigkeit zwischen der Ausgangsdurchblutung und dem Anstieg nach Gabe von Azetazolamid gefunden wurde (s. Abb. 4.33). Bei der Bildung von mittleren regionalen Flußwerten konnte eine sehr gute

Übereinstimmung der Ruhewerte mit den bereits dargestellten Normalwerten gefunden werden, was für die Zuverlässigkeit der Methode über einen längeren Zeitraum und die Konstanz in der Auswahl der Patienten spricht. Nach Gabe von Azetazolamid fiel auf, daß die Streuung der Flußwerte wesentlich geringer wurde (s. Tab. 4.34,35).

Diese Ergebnisse ermöglichen die Interpretation, daß unter Ruhebedingungen eine unterschiedliche Ausschöpfung der Durchblutungskapazität vorliegt, während nach Gabe von Azetazolamid die verbliebene Reservekapazität in Anspruch genommen wird, so daß für diesen Reiz maximale Durchblutungswerte erreicht werden.

Dabei ist bekannt, daß eine Dosis von mehr als 10 mg/kg KG (1 g Azetazolamid entspricht bei Patienten von durchschnittlich 80 kg KG einer Dosis von 12,5 mg/kg KG) innerhalb von 1 Minute zur vollständigen Inhibition der Erythrozytencarboanhydrase führt (69), wobei einige Autoren hier den Ansatzpunkt für die Entstehung der zerebralen Azidose sehen (28, 103), wodurch eine rasche und maximale Wirkung von 1 g Azetazolamid erklärt werden könnte. Andere Autoren vermuten dagegen auch eine Wirkung von Azetazolamid direkt am Hirngewebe, wobei der Übertritt von Azetazolamid durch die Bluthirnschranke berücksichtigt werden müßte (89). Daher müßte durch weitere Untersuchungen geklärt werden, ob durch die Gabe von 1 g Azetazolamid die tatsächliche Obergrenze der Durchblutung eines Patienten erreicht wird.

Die eigenen Ergebnisse stützen jedoch die Vermutung, daß nach Gabe von 1 g Azetazolamid die Reservekapazität vollständig ausgeschöpft wird. Daher sollten zur Beurteilung des Durchblutungsverhaltens bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung nicht die unterschiedlich starken Durchblutungsanstiege sondern die erreichte Enddurchblutung als Maß für die Gesamtdurchblutungskapazität eingesetzt werden. Zu diesem Zweck wurden untere Normgrenzen ($\bar{x} - 2SD$) der Durchblutungswerte nach Gabe von Azetazolamid berechnet.

Schließlich sollte an einem Kollektiv von 46 Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung geprüft werden, ob durch den Einsatz von

Azetazolamid eine Verbesserung in der diagnostischen Aussagekraft der regionalen Hirndurchblutungsmessung erzielt werden könnte. Hierbei sollte untersucht werden, ob Patienten, die unter Ruhebedingungen eine noch ausreichende Hirndurchblutung aufweisen, unter Provokationsbedingungen eine eingeschränkte Reservekapazität besitzen.

Dabei zeigten die Ergebnisse, daß Patienten mit nachgewiesenem symptomatischen Gefäßprozeß nur in wenigen Fällen die geforderte Totalkapazität der Durchblutung nach Gabe von Azetazolamid erreichten. Hierbei ließ sich kein Unterschied feststellen, ob Patienten mit bleibenden neurologischen Ausfällen (CS) und meist nachgewiesenem Defekt des Hirngewebes (TCT) oder Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik (PRIND, TIA) ohne oder mit geringem Gewebedefekt des Gehirns untersucht wurden. Auf der asymptomatischen Seite erreichten dagegen die meisten Patienten nach Gabe von Azetazolamid normale Durchblutungskapazitäten (75 % der HSF über der unteren Toleranzgrenze; s. Kap. 4.2.2.1), wobei teilweise auch Patienten mit angiographisch nachgewiesenem asymptomatischen Gefäßprozeß eine normale Durchblutungskapazität dieser Hemisphäre erreichten. Bei regionaler Beurteilung der Hirndurchblutung nach Gabe von Azetazolamid zeigte sich im Durchschnitt auch auf der asymptomatischen Seite eine regionale Durchblutungseinschränkung, jedoch von geringerem Ausmaß wie auf der symptomatischen Seite.

Als Erklärung für das Ausbleiben eines normalen Durchblutungsanstiegs nach Gabe von Azetazolamid kamen dabei folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Azetazolamid gelangt nicht an den Ort der Wirkung

Da sich die intravenös verabreichte Substanz mit dem Blutstrom im Gehirn verteilt, sollte in einem Areal, das nicht durchblutet wird, kein Azetazolamid (gebunden an Erythrozyten oder freie Substanz) ankommen.

2. Gestörte Hirngewebsfunktion

Aus der Literatur ist bekannt, daß Azetazolamid nicht zu einer Steigerung des zerebralen O_2 -Verbrauchs führt, so daß eine Steigerung der Zellfunktion durch diese Substanz nicht wahrscheinlich ist (80, 103). Dagegen sollte eine Blockierung des Abtransports von Stoffwechselmetaboliten zur Azidose führen. Ohne Anfall von Stoffwechselmetaboliten bei normaler Zellfunktion sollte daher auch die Azidose ausbleiben.

3. Gestörte Gefäßreagibilität

Bei einem Gefäßsystem, das beispielsweise auf Grund arteriosklerotischer Veränderungen nicht zur weiteren Dilatation fähig ist, muß trotz vasodilatatorischem Reiz mit einem Ausbleiben der Azetazolamidwirkung gerechnet werden. Hierbei würde sich die Gesamtreakibilität des Gefäßsystems darstellen, wobei einzelne Gefäßveränderungen durch Kollateralkreisläufe ausgeglichen werden können.

4. Gestörte Regulationsmechanismen

Auf welche Weise die Gewebsazidose zur Vasodilatation führt, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Auf Grund der aufgeführten Möglichkeiten für das Ausbleiben der durchblutungssteigernden Wirkung von Azetazolamid war zu erwarten, daß bei den Patienten mit bleibendem Funktionsausfall und lokaler Nekrose des Hirngewebes (Completed Stroke) sowie nachgewiesenem zerebralen Gefäßprozeß keine adäquate Durchblutungssteigerung in der betroffenen Region erfolgen konnte.

Bei den Patienten mit PRIND oder TIA hatte dagegen eine vorübergehende Ischämie auf dem Boden eines zerebralen Gefäßprozesses nicht zu bleibenden Funktionsausfällen geführt. Ein geringer Hirngewebsdefekt konnte dabei entweder funktionell kompensiert werden oder die kurz dauernde Ischämie hatte noch nicht zu einem Gewebeschaden geführt. Bei diesen Patienten kann im symptomfreien Stadium von einer weitgehend normalen Zellfunktion ausgegangen

werden. Dabei kann unter Ruhebedingungen das vorhandene Gefäßsystem eine ausreichende Durchblutung gewährleisten. Nach Gabe von Azetazolamid kam es auch bei diesen Patienten auf der symptomatischen Seite nicht zu einem Durchblutungsanstieg auf normale Werte. Dadurch wurde deutlich, daß diese Patienten eine verminderte Durchblutungskapazität bei eingeschränkter Gefäßreagibilität besitzen, wobei hämodynamisch wirksame Gefäßverschlüsse oder -stenosen nicht durch Kollateralversorgung kompensiert werden konnten.

Auf Grund dieser Ergebnisse erwies sich die regionale Hirndurchblutungsmessung nach Verabreichung von Azetazolamid als sehr sensitive Methode, um bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung die hämodynamische Wirksamkeit von zerebralen Gefäßprozessen zu prüfen.

Untersuchungen zur Kleinhirndiaschisis nach Gabe von Azetazolamid:

Unter Ruhebedingungen war bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung die Tendenz beobachtet worden, daß die Kleinhirnhemisphäre, die gekreuzt zur symptomatischen Großhirnhemisphäre lag, eine geringere Durchblutung aufwies. Dieser Befund wurde als Kleinhirndiaschisis bezeichnet. Es sollte daher untersucht werden, wie sich diese Kleinhirndiaschisis nach Gabe von Azetazolamid verhalten würde.

Entsprechend den vorausgehenden Ergebnissen sollte dabei eine funktionelle, auf Autoregulation beruhende Durchblutungsminde rung nach Gabe von Azetazolamid aufgehoben werden, während eine auf gewebs- oder gefäßmorphologischen Veränderungen basierende Durchblutungsminde rung nach Gabe von Azetazolamid verstärkt zur Darstellung kommen sollte.

Bei den Messungen an 44 Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung wurde tatsächlich beides beobachtet. Bei einigen Patienten bestand unter Ruhebedingungen eine Kleinhirndiaschisis, die sich nach Gabe von Azetazolamid zurückbildete, während sich die Kleinhirndiaschisis bei anderen Patienten erst dann verstärkte.

Gefahren der Anwendung von Azetazolamid bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung:

Theoretisch beschäftigte sich SEVERINGHAUS (89) mit der Hypothese, daß es nach Verabreichung von Azetazolamid zu einer Verschlechterung der Sauerstoffabgabe aus dem Blut durch Blockierung des Bohr-Effekts kommen könnte. Um Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung nicht zu gefährden, ging COTÉV (18) dieser Frage nach und fand experimentell keine Hypoxie sondern sogar eine Steigerung des Sauerstoffgehalts im Hirngewebe. Da der O_2 -Verbrauch nach Gabe von Azetazolamid nicht gesteigert wurde, sollte auch bei nur geringem Durchblutungsanstieg keine Hypoxie auftreten.

Tatsächlich wurde bei den eigenen Untersuchungen an Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung in chronischem Zustand keine Nebenwirkung wie eine akute Verschlechterung der neurologischen Symptomatik oder die Auslösung von ischämischen Attacken beobachtet. Einige Patienten gaben lediglich Mißempfindungen wie ein "Kribbeln" im Kopf oder vorübergehende Kopfschmerzen an.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Xenon-133 D-SPECT (Dynamische Single-Photon-Emissions-computertomographie) mit der TOMOMATIC 64 stellt eine nicht-invasive Methode zur Messung der regionalen Hirndurchblutung in drei axialen Schichten dar. Dabei liegen die Vorteile der Methode neben einer geringen Belastung des Patienten in der einfachen Handhabung und Verfügbarkeit des Radionuklids, während andere Methoden, wie die Positronenemissionscomputertomographie, die Herstellung kurzlebiger Radionuklide im Zyklotron erfordern. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit, die Hirndurchblutung quantitativ (ml/100g/min) zu messen. Damit übertrifft das Verfahren die statische SPECT mit Substanzen wie J-123-Isopropyl-Amphetamin. Auf Grund der niederenergetischen Strahlung von Xenon-133 muß allerdings eine geringere räumliche Auflösung in Kauf genommen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst eine Methode zur Beurteilung von Durchblutungsstudien unter Ruhebedingungen geschaffen. Hierzu wurden Messungen an einem Kontrollkollektiv durchgeführt und durch Einteilung in standardisierte Regions of Interest Normalwerte erstellt. Diese Normalwerte waren mit den aus der Literatur bekannten Angaben vereinbar und konnten an einem zweiten Kontrollkollektiv reproduziert werden. Zur Beurteilung pathologischer Durchblutungsstudien wurden daraus Vergleichswerte (Mittelwert minus 2s) errechnet.

Mit Hilfe dieser Methode wurde die regionale Hirndurchblutung von Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung untersucht. Dabei wurde zur Diagnostik pathologischer Durchblutungsveränderungen sowohl der Seitenvergleich als auch die Beurteilung der absoluten Flußwerte herangezogen, wobei die Beurteilung kleinerer Areale eine höhere Sensitivität (84 %) erbrachte als der Halbschichtenvergleich (68 %).

Insgesamt konnte bei 97 % der Patienten mit Completed Stroke und bei 77 % der Patienten mit PRIND sowie bei 73 % der Patienten mit TIA im meist chronischen Stadium der Erkrankung eine Störung der regionalen Hirndurchblutung nachgewiesen werden.

Dabei zeigte sich bei den Patienten mit einseitigen Gefäßveränderungen ein signifikanter Anstieg der Seitendifferenzen mit zunehmendem Schweregrad der klinischen Symptomatik ($TIA < PRIND < CS$; $p < 0,001$). Bei Patienten mit zusätzlichen Gefäßveränderungen auch auf der klinisch asymptomatischen Seite konnte trotzdem eine ähnliche Tendenz festgestellt werden. Insgesamt wurden hierbei geringere Seitendifferenzen gemessen, die zwischen den Patientengruppen mit TIA und PRIND keine signifikante Unterscheidung zuließen. In diesen Gruppen wurde durch die Beurteilung der absoluten Flußwerte eine höhere Sensitivität erreicht. Bei Patienten ohne angiographischen Nachweis von Gefäßveränderungen wurde im frühen Stadium nach Eintritt der neurologischen Symptomatik in mehreren Fällen eine höhere Durchblutung innerhalb der klinisch betroffenen Hemisphäre gemessen. Dieser Befund kann mit einer Luxusperfusion nach spontaner Rekanalisation eines Gefäßverschlusses vereinbart werden.

Im Vergleich mit einer Methode zur Erfassung morphologischer Defekte des Hirngewebes (Transmissions-CT) stellte sich das Ausmaß der Minderdurchblutung bei visueller Beurteilung etwa doppelt so groß dar wie das Ausmaß der Dichteminderung ($p < 0,001$). Auch durch quantitative Beurteilung der Durchblutung konnte insgesamt ein signifikant größeres Ausmaß der Durchblutungsverminderung gefunden werden, wobei im Gegensatz zur Transmissions-CT auch auf der asymptomatischen Seite minderdurchblutete Areale erfaßt werden konnten (9 % bei Patienten mit einseitigem Gefäßprozeß, 22 % bei Patienten mit zweiseitigem Gefäßprozeß).

Schließlich wurde bei 63 % der Patienten eine gekreuzt zur symptomatischen Großhirnhemisphäre liegende Durchblutungsverminderung im Kleinhirnbereich gefunden (Kleinhirndiasthisis), wobei

20 % dieser Patienten eine Seitendifferenz aufwiesen, die den Normalbereich überschritt. Die Diaschisis trat häufiger bei Patienten mit schwerem, länger bestehendem Completed Stroke auf, wurde jedoch auch bei Patienten mit reversibler neurologischer Symptomatik gefunden.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit bestand in der Prüfung der Reservekapazität der zerebralen Durchblutung durch Verabreichung des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid.

Die Untersuchungen an einem Kontrollkollektiv ergaben einen raschen, signifikanten Anstieg der Durchblutung in allen Arealen nach Gabe von Azetazolamid, wobei in den temporoparietalen Arealen der stärkste Anstieg zu messen war ($p < 0,0005$). Dabei war der Anstieg der Hemisphärendurchblutung umso größer, je niedriger die Ruhedurchblutung war. Dieses lineare Verhalten ($r = 0,81$) wurde der Beurteilung von Durchblutungsmessungen bei Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung zugrunde gelegt.

Bei den Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung fehlte bei 93 % nach Gabe von Azetazolamid auf der symptomatischen Seite der Anstieg der Hemisphärendurchblutung auf Normalwerte. Dieses Verhalten wurde unabhängig vom klinischen Schweregrad der Erkrankung oder vom morphologischen Befund des Hirngewebes gefunden. Gegenüber der Ruhemessung konnte damit eine Steigerung der Sensitivität um 36 % erreicht werden ($p < 0,001$).

Auf der asymptomatischen Seite fand sich bei 75 % der Patienten ein normaler Anstieg der Hemisphärendurchblutung nach Gabe von Azetazolamid. Bei Patienten mit Gefäßveränderungen auf der asymptomatischen Seite war jedoch regional ein verminderter Durchblutungsanstieg festzustellen.

Schließlich konnte beobachtet werden, daß eine unter Ruhebedingungen bestehende gekreuzte Kleinhirndiaschisis nach Gabe von Azetazolamid bei einigen Patienten verstärkt, bei anderen Patienten aufgehoben wurde. Dieser Befund sollte Anlaß zu weiteren Untersuchungen sein.

Abschließend ist festzustellen, daß sich die Xenon-133 D-SPECT als valide Methode zur Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen erwies, die zusätzlich zu gefäßmorphologischen und gewebsmorphologischen Untersuchungen weitere Aufschlüsse über das funktionelle Geschehen der Hirndurchblutung liefert. Besonders bei der wissenschaftlichen Überprüfung neuer Therapiekonzepte und pathophysiologischer Zusammenhänge kann diese Methode wertvolle Informationen erbringen, wobei durch die Wiederholbarkeit der Untersuchungen auch Langzeitkontrollen ermöglicht werden.

7. LITERATUR

- 1 Ackermann R.H., Alpert N.M., Correia J.A., et al.:
Correlations of positron emission scans with TCI scans and clinical course.
Acta Neurol Scand, Suppl 72: 230-231, 1979
- 2 Agnoli A., Prencipe M., Priori A.M., et al.:
Measurements of rCBF by intravenous injection of ^{133}Xe .
A comparative study with the intraarterial injection method.
In: Cerebral Blood Flow: Clinical and Experimental Results;
Brock M., Fieschi C., et al. (eds);
Springer-Verlag New York, 31-34, 1969
- 3 Alexander S.C., Wollman H., Cohen P.J., et al.:
Cerebrovascular response to PaCO_2 during halothane anesthesia in man.
J Appl Physiol 19: 561-565, 1964
- 4 Austin G., Horn N., Rouke S., Hayward W.:
Description and early results of an intravenous radioisotope technique for measuring regional cerebral blood flow in man.
Eur Neurol 8: 43-51, 1972
- 5 Baron J.C., Boussier M.G., Comar D., et al.:
"Crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial brain infarction.
Trans Am Neurol Assoc 105: 459-461, 1980
- 6 Baron J.C., Lebrun-Grandie P., Collard P., et al.:
Noninvasive measurement of blood flow, oxygen consumption and glucose utilization in the same brain regions in man by positron emission tomography: concise communication.
J Nucl Med 23: 391-399, 1982

- 7 Büll U., Kazner E., Rath M., Steinhoff H., et al.:
 Sensitivity of computed tomography and serial scintigraphy in
 cerebrovascular disease.
 Radiology 131: 393-398, 1979

- 8 Büll U., Leschem D., Rath M., Rose M., Marguth F.:
 Radionuclide angiography and doppler sonography to detect
 patients with cerebrovascular disease.
 Stroke 11: 452-455, 1980

- 9 Büll U., Scheid K.F., Lanksch W., Kleinhans E., et al.:
 Sensitivity of computer assisted radionuclide angiography in
 transient ischemic attack and prolonged reversible ischemic
 neurological deficit.
 Stroke 12: 829-834, 1981

- 10 Büll U., Kirsch C.M., Roedler H.D.:
 Die Single-Photon-Emission-Computertomographie (SPECT).
 Fortschr Röntgenstr 138: 391-402, 1983

- 11 Büll U., Moser E.A., Kirsch C.M., Schmiedek P.:
 ^{133}Xe -DSPECT (Dynamische Single Photon Emission CT)
 Ergebnisse einer neuen nicht-invasiven Methode zur Messung der
 regionalen Hirndurchblutung (rCBF). Ein Vergleich mit kranialer
 Angiographie und Transmissions-CT.
 Fortschr Röntgenstr 139: 351-358, 1983

- 12 Büll U., Moser E.A., Schmiedek P., Leinsinger G., et al.:
 Dynamic SPECT with Xe-^{133} : Regional cerebral blood flow in patients
 with unilateral cerebrovascular disease: concise communication.
 J Nucl Med 25: 441-446, 1984

- 13 Büll U., Leinsinger G., Kreisig I., Schmiedek P.:
 Xenon- 133 Dynamic SPECT in cerebrovascular disease. In: Cerebral
 Blood Flow and Metabolism Measurement; Hartmann A., Hoyer S.(eds);
 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 238-252, 1985

- 14 Bonte F.J., Stokeley E.M.:
Single-photon tomographic study of regional cerebral blood
flow after stroke: concise communication.
J Nucl Med 22: 1049-1053, 1981
- 15 Brodal A.:
Cerebrocerebellar pathways: anatomical data and some functional
implications.
Acta Neurol Scand, Suppl 51: 153-195, 1972
- 16 Carmody R.F., Weinstein P.R.:
Digital Subtraction Angiography.
In: Stroke and the Extracranial Vessels.
Smith R.R. (ed) Raven Press, New York, 123-136, 1984
- 17 Celsis P., Goldman I., Henriksen L., Lassen N.A.:
A method for calculating regional cerebral blood flow from
emission computed tomography of inert gas concentrations.
J Comput Assist Tomogr 5: 641-645, 1981
- 18 Cotev S., Lee J., Severinghaus J.W.:
The effects of acetazolamide on cerebral blood flow and
cerebral tissue PO_2 .
Anesthesiology 29: 471-477, 1968
- 19 Donley R.F., Sundt I.M., Anderson R.E., et al.:
Blood flow measurements and the "lood Through" artifact in
focal cerebral ischemia.
Stroke 6: 121-131, 1975
- 20 Ehrenreich D., Burns R.A., Alaman R.W., Fazekas J.F.:
Influence of acetazolamide on cerebral blood flow.
Arch Neurol 5: 125-130, 1961

- 21 Einhäupl K., Schmiedek P., Moser E.A., Kreisig T., Leinsinger G.,
 Bull U.:
 Regional-cerebral-blood-flow in acute and chronic stage of
 sinus-venous-thrombosis in humans. (Abstr)
 Stroke 16: 9, 1985
- 22 Endo H., Larsen B., Lassen N.A.:
 Regional cerebral blood flow alterations remote from the site
 of intracranial tumors.
 J Neurosurg 46: 271-281, 1977
- 23 Fieschi C., Agnoli A., Battistini N., et al.:
 Derangement of regional cerebral blood flow and of its regula-
 tory mechanisms in acute cerebrovascular lesions.
 Neurology 18: 1166-1179, 1968
- 24 Frackowiak R.S.J., Lenzi G.L., Jones T., Heather J.D.:
 Quantitative measurement of cerebral blood flow and oxygen
 metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography:
 theory, procedure and normal values.
 J Comput Assist Tomogr 4: 726-736, 1980
- 25 Giacobini E.:
 A cytochemical study of the localization of carbonic anhydrase
 in the nervous system.
 J Neurochem 9: 169-177, 1962
- 26 Gibbs J.M., Wise R.J.S., Leenders K.L., Jones T.:
 Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with
 carotid-artery occlusion:
 The lancet: 310-314, 1984
- 27 Glass H.I., Harper A.M.:
 Measurement of regional cerebral blood flow in cerebral cortex
 of man through intact skull
 Brit Med J 1: 593, 1963

- 28 Gotoh F., Meyer J.S., Tomita M.:
Carbonic anhydrase inhibition and cerebral venous blood gases
and ions in man.
Arch Intern Med 117: 39-46, 1966
- 29 Halsey J.H., Nakai K., Wariyar B.:
Sensitivity of rCBF to focal lesions.
Stroke 12: 631-635, 1981
- 30 Hartmann A.:
Preservation of rCBF-abnormalities in patients with TIA.
J Cereb Blood Flow Metab 1, Suppl 1: 540, 1981
- 31 Hauge A., Nicolaysen G., Thoresen M.:
Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man.
Acta Physiol Scand 117: 233-239, 1983
- 32 Hedde J.P., Claussen C., Fiegler W., et al.:
Die Messung der regionalen Hirndurchblutung als Ergänzung der
Karotisangiographie zur Beurteilung der zerebrovaskulären
Insuffizienz.
Fortschr Röntgenstr 142: 159-166, 1985
- 33 Heilbrun M.P., Olesen J., Lassen N.A.:
Regional cerebral blood flow studies in subarachnoid haemorrhage.
J Neurosurg 37: 36-44, 1972
- 34 Heilbrun M.P., Reichman O.H., Anderson R.E., et al.:
Regional cerebral blood flow studies following superficial
temporo-middle cerebral artery anastomosis.
J Neurosurg 43: 706-716, 1975
- 35 Heiss W.:
Regional cerebral blood flow measurement using a scintillation
camera.
Clin Nucl Med 4: 385-396, 1979

- 36 Herrschaft H.F.:
 Die regionale Gehirndurchblutung: Meßmethoden, Regulation, Veränderungen bei den zerebralen Durchblutungsstörungen und pharmakologische Beeinflussbarkeit.
 Springer-Verlag, Berlin Heidelberg NewYork, 1975
- 37 Heuser D., Astrup J., Lassen N.A., Betz E.:
 Brain carbonic acid acidosis after acetazolamide.
 Acta Physiol Scand 93: 385-390, 1975
- 38 Hill T.C., Holman B.L., Lovett R., et al.:
 Initial experience with SPECT (single-photon computerized tomography) of the brain using N-isopropyl J-123p-iodo-amphetamine: concise communication.
 J Nucl Med 23: 191-195, 1982
- 39 Høedt-Rasmussen K., Sveinsdottir E., Lassen N.A.:
 Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas.
 Circ Res 18: 237-247, 1966
- 40 Høedt-Rasmussen K., Skinhøj E., Paulson O., et al.:
 Regional cerebral blood flow in acute apoplexy: the "luxury perfusion syndrome" of the brain tissue.
 Arch Neurol 17: 271, 1967
- 41 Holm S., Vorstrup S., Lassen N.A., Paulson O.B.:
 Physical factors affecting calculated cerebral blood flow values in hypoperfused areas in single photon emission computerized tomography. In: Cerebral Blood flow and Metabolism Measurement; Hartmann A., Hoyer S. (eds); Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 134-237, 1985

- 42 Hounsfield G.N.:
Computerized transverse axial scanning (tomography):
Part I: Description of system.
Br J Radiol 46: 1016-1022, 1973
- 43 Ingvar D.H., Cronquist S., Ekberg R., et al.:
Normal values of regional cerebral blood flow in man, including
flow and weight estimates of gray and white matter.
Acta Neurol Scand 41: 72, 1965
- 44 Ingvar D.H.:
Regional cerebral blood flow in cerebrovascular disorders.
Prog Brain Res 30: 57-61, 1968
- 45 Jaszcak R.J., Withehead F.R., et al.:
Lesion detection with single-photon emission computed tomography
(SPECT) compared with conventional imaging.
J Nucl Med 23: 97-102, 1982
- 46 Juge O., Meyer J.S., Sakai F., et al.:
Critical appraisal of cerebral blood flow measured from brain
stem and cerebellar regions after ^{133}Xe inhalation in humans.
Stroke 10: 428-437, 1979
- 47 Kanaya H., Endo H., Sugiyama I., Kuroda K.:
"Crossed cerebellar diaschisis" in patients with putaminal
hemorrhage.
J Cereb Blood Flow Metab 3, Suppl 1: 27-28, 1983
- 48 Kanno I., Lassen N.A.:
Two methods for calculating regional cerebral blood flow from
emission computed tomography of inert gas concentrations.
J Comput Assist Tomogr 3: 71-76, 1979

- 49 Kempinsky W.H.:
Experimental study of distant effects of acute focal brain injury.
Arch Neurol Psych 79: 376-389, 1958
- 50 Kety S.S., Schmidt C.F.:
The determination of cerebral blood flow in man by use of
nitrous oxide in low concentrations.
Am J Physiol 143: 53-66, 1945
- 51 Kety S.S., Schmidt C.F.:
The effects of active and passive hyperventilation on cerebral
blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output and
blood pressure of normal young men.
J Clin Invest 25: 107, 1946
- 52 Kety S.S., Schmidt C.F.:
The effect of altered arterial tension of carbon dioxide and
oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption
of normal young men.
J Clin Invest 27: 484, 1948
- 53 Kety S.S., Schmidt C.F.:
Nitrous oxide method for the quantitative determination of cere-
bral blood flow in man: theory, procedure and normal values.
J Clin Invest 27: 476-483, 1948
- 54 Kety S.S.:
Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to
aging.
J Chron Dis 3: 478-486, 1956
- 55 Kohlmeier K.:
Beziehungen zwischen Befunden der zerebralen Angiographie und der
Computertomographie bei Schlaganfällen.
Fortschr Röntgenstr 131: 361-368, 1979

56 Kreisig T.:

Messung der regionalen Hirndurchblutung (rCBF) mit der dynamischen Single-Photon-Emissions-Computertomographie (DSPECT): Erstellung von Normalkollektiven und Verlaufskontrollen nach Extra-Intrakraniellen Bypass-Operationen.
Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde am der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1986

57 Kuhl D.E., Wu J.L., Lin T.H., et al.:

Mapping local cerebral blood flow by means of emission computed tomography of N-Isopropyl-p(^{123}I)-iodoamphetamine (IMP).
J Nucl Med 22: 16, 1981

58 Lassen N.A., Munck O.:

The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton⁸⁵.
Acta Physiol Scand 33: 30-49, 1955

59 Lassen N.A., Ingvar D.H.:

The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton⁸⁵.
Experientia 17: 42-43, 1961

60 Lassen N. A., Høedt-Rasmussen K., Sørensen K., et al.:

Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton⁸⁵.
Neurology 13: 719-727, 1963

61 Lassen N.A.:

On the regulation of cerebral blood flow in disease of the brain with special regard to the "luxury perfusion syndrome" of brain tissue, i.e. a syndrome characterized by relative hyperemia or absolute hyperemia of brain tissue.
Prog Brain Res 30: 121-124, 1968

- 62 Lassen N.A., Ingvar D.H., Skinhøj E.:
Brain function and blood flow.
Scient Am 239: 62-71, 1978
- 63 Lassen N.A.:
Regional cerebral blood flow measured with Xenon-133 inhalation
using emission tomography.
Rev EEG Neurophysiol 10: 407-411, 1980
- 64 Lassen N.A., Henriksen L., Paulson O.B.:
Regional cerebral blood flow in stroke by ¹³³Xenon inhalation
and emission tomography.
Stroke 12: 284-288, 1981
- 65 Lassen N.A.:
Cerebral blood flow tomography using Xenon-133 inhalation -
methodological considerations. In: Cerebral Blood flow and
Metabolism Measurement; Hartmann A., Hoyer S. (eds);
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo: 224-233, 1985
- 66 Laux B.E., Raichle M.E.:
The effect of acetazolamide on cerebral blood flow and oxygen
utilization in the rhesus monkey.
J Clin Invest 62: 585-592, 1978
- 67 Little J.R., Yamamoto Y.L., Feindel W., et al.:
Superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis.
Intraoperative evaluation by fluorescein angiography and Xenon-133
clearance.
J Neurosurg 50: 560-569, 1979
- 68 Mallett B.L., Veall N.:
Measurement of cerebral clearance rates in man using ¹³³Xenon
inhalation and extracranial recording.
Clin Sci 29: 179-191, 1965

- 69 Maren T.H.:
Carbonic anhydrase: chemistry, physiology and inhibition.
Physiol Rev 47: 595-781, 1967
- 70 Meneghetti G., Vorstrup S., Michey B., et al.:
Cerebellar blood flow in ischemic stroke studied by Xenon 133
inhalation and single photon emission computed tomography.
In: Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement. Hartmann A.,
Hoyer S. (eds); Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo;
253-256, 1985
- 71 Meyer J.S., Ishihara N., Deshmukh V.D., et al.:
Improved method for noninvasive measurement of regional cerebral
blood flow by 133 Xenon inhalation. Part I: Description of method
and normal values obtained in healthy volunteers.
Stroke 9: 195-204, 1978
- 72 Meyer J.S., Naritomi H., Sakai F., Ishihara N., Grant P.:
Regional cerebral blood flow, diaschisis, and steal after stroke.
Neurol Res 1: 101-119, 1979
- 73 Meyer J.S., Okayasu H., Tachibana H., Okabe T.:
Stable Xenon CT CBF measurement in prevalent cerebrovascular
disorders (stroke).
Stroke 15: 80-90, 1984
- 74 Millikan C.H., Siekert R.G., Whisnant J.P.:
The clinical pattern in certain types of occlusive cerebrovascular
disease.
Circulation 22: 1002-1010, 1960
- 75 Millikan C.H.:
The pathogenesis of transient focal cerebral ischemia.
Circulation 32: 438-450, 1965

- 76 Morawetz R.B., Vitek J.J., Zeiger H.F., Galbraith J.G.:
Cerebral angiography.
In: Stroke and the Extracranial Vessels. Smith R.R. (ed);
Raven Press, New York, 137-148, 1984
- 77 Obrist W.D., Thompson H.K., King C.H., Wang H.S.:
Determination of regional cerebral blood flow by inhalation
of 133 -Xenon.
Circulation Research 20: 124-135, 1967
- 78 Obrist W.D., Thompson H.K., Wang H.S., Wilkinson W.E.:
Regional cerebral blood flow estimated by 133 Xenon inhalation.
Stroke 6: 245-256, 1975
- 79 Paulson O.B., Lassen N.A., Skinhøj E.:
Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion.
Neurology 20: 125-138, 1970
- 80 Posner J.B., Plum F.:
The toxic effects of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic
encephalopathy.
J Clin Invest 39: 1246-1258, 1960
- 81 Rao S., Ali Z.A., Omar H.M., Halsey J.H.:
Regional cerebral blood flow in acute stroke: preliminary experience
with the 133 Xenon inhalation method.
Stroke 5: 8-12, 1974
- 82 Rees J.E., Bull J.W.D., Russell R.W.R., et al.:
Regional cerebral blood flow in transient ischaemic attacks.
The Lancet II: 1210-1213, 1970
- 83 Roedler H.D., Kaul A., Hine G.J.:
Internal radiation dose in diagnostic nuclear medicine.
Verlag Hoffmann H., Berlin

- 84 Sager W.D., Ladurner G.:
Klassifikation und Verlauf des Hirninfarktes im Computertomogramm.
Forschr Röntgenstr 131: 470-475, 1979
- 85 Scheinberg P., Stead E.A.:
The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization and peripheral resistance, with observations on the effect of talking and anxiety.
J Clin Invest 28: 1163-1171, 1949
- 86 Schmiedek P.:
Regionale Hirndurchblutung und Mikrochirurgische Behandlung der zerebralen Ischämie.
Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1982
- 87 Schmiedek P., Kreisig T., Moser E.A., Kirsch C.M., Leinsinger G., Olteanu-Nerbe V., Einhäupl K., Bull U.:
Dynamic single photon emission computerized tomography in extra-intracranial bypass patients with internal carotid artery occlusion.
Advances in Neurosurg 13; Springer-Verlag, 1985
- 88 Segawa H., Wakai S., Tamura A., et al.:
Computed tomography measurement of local cerebral blood flow by Xenon enhancement.
Stroke 14: 356, 1983
- 89 Severinghaus J.W., Cotev S.:
Carbonic acidosis and cerebral vasodilatation after Diamox.
Scand J Lab & Clin Invest 102: 1968

- 90 Shaw T.G., Mortel K.J., Meyer J.S., et al.:
Four year longitudinal (prospective) analysis of age related
changes in cerebral blood flow measured in normal healthy and
risk factored volunteers.
In: Cerebral Vascular Disease 4; Meyer J.S., Lechner H., Reivich M.,
Ott E.O. (eds); Excerpta medica; Amsterdam, 15-21, 1983
- 91 Shirahata N., Henriksen L., Vorstrup S., et al.:
Regional cerebral blood flow assessed by ^{133}Xe inhalation and
emission tomography: normal values.
J Comput Assist Tomogr 9: 861-866, 1985
- 92 Skinhøj E., Høedt-Rasmussen K., Paulson O.B., Lassen N.A.:
Regional cerebral blood flow and its autoregulation in patients
with transient focal cerebral ischemic attacks.
Neurology 20: 485-493, 1970
- 93 Skyhøj Olsen T., Larsen B., Bech Skriver E., et al.:
Focal cerebral ischemia measured by the intraarterial ^{133}Xe method.
Stroke 12: 736-744, 1981
- 94 Slater R., Reivich M., Goldberg H., et al.:
Diaschisis with cerebral infarction.
Stroke 8: 684-689, 1977
- 95 Sochor H., Ogris E., Bruck J., Tschabitscher H.:
Noninvasive rCBF determination by ^{133}Xe -Inhalation with the gamma
camera and functional imaging of wash-in and wash-out.
Eur J Nucl Med 6: 481-486, 1981
- 96 Sokoloff L.:
The action of drugs on the cerebral circulation.
Pharmacol Rev 11: 1-85, 1959

- 97 Stokely E.M., Sveinsdottir E., Lassen N.A., Rommer P.:
A single photon dynamic computer assisted tomograph (DCAI)
for imaging brain function in multiple cross sections.
J Comput Assist Tomogr 4: 230-240, 1980
- 98 Stokely E.M., Devous M. D., Bonte F.L.:
An error analysis of the tomomatic 64 (a SPECT for measuring
brain perfusion)
In: Nuclear medicine, imaging of organ function and metabolism;
Adam W.E., Schmidt H.A.E. (eds); Schattauer, Stuttgart New York,
1983
- 99 Sullivan H.G., Allison J.D., Kingsbury I.B., Goode J.J.:
Preliminary report on the usefulness of resting and acetazolamide-
activated rCBF studies in patients with occlusive cerebrovascular
disease.
Neurosurg 16: 722, 1985
- 100 Todd-Prokopek A.E., Jarritt P.H.:
The noise characteristics of SPECT systems.
In: Computed Emission Tomography; Ell P.J., Holman B.L. (eds);
New York, Oxford University Press, 390-398, 1982
- 101 Uemura K., Kanno I., Miura Y., et al.:
Tomographic study of regional cerebral blood flow in ischemic
cerebrovascular disease by ^{81m}Kr intraarterial infusion and
HEADTOME.
J Comput Assist Tomogr 6: 677-682, 1982
- 102 Vorstrup S., Hemmingsen R., Henriksen L., et al.:
Regional cerebral blood flow in patients with transient ischemic
attacks studied by Xenon-133 inhalation and emission tomography.
Stroke 14: 903-910, 1983

- 103 Vorstrup S., Henriksen L., Paulson O.B.:
Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral
metabolic rate for oxygen.
J Clin Invest 74: 1634-1639, 1984
- 104 Yonekura M., Austin G., Poll N., Hayward W.:
Evaluation of cerebral blood flow in patients with transient
ischemic attacks and minor stroke.
Surgical Neurology 15: 58-65, 1980

ANHANG

Abschließend danke ich Herrn Prof. Dr. Büll, daß ich unter seiner Anleitung die vorgestellte Arbeit an der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Großhadern durchführen konnte, sowie Herrn PD Dr. Moser, der nach Ausscheiden von Prof. Büll aus der Klinik die Weiterführung des wissenschaftlichen Projekts leitete und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichte.

Ferner danke ich Herrn PD Dr. Einhäupl für die Vermittlung der grundlegenden Kenntnisse im neurologischen Fachbereich sowie für zahlreiche Anregungen bei der Interpretation und klinischen Bewertung der Untersuchungsergebnisse.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Schmiedek für Einblicke in die Möglichkeiten neurochirurgischer Therapiekonzepte und für dessen Bereitschaft, diese Konzepte anhand der gewonnenen Untersuchungsergebnisse wissenschaftlich zu diskutieren.

Schließlich danke ich den Neuroradiologen (Direktor: Prof. Dr. Lissner) und Neurochirurgen (Direktor: Prof. Dr. Marguth) der Klinik für die Überlassung der von ihnen erhobenen Befunde der Angiographie und Transmissions-Computertomographie.

Besonderen Dank schulde ich Frau Angelika Haag und Frau Kordula Pfau für die exzellente technische Durchführung der SPECT-Messungen und Frau Gerda Zinsmeister für die sorgfältige Ausführung der Schreibarbeiten.

LEBENS LAUF

- Name: Gerda Luise Leinsinger
- Geboren: 10.11.1960 in München
- Eltern: Friedrich Leinsinger, Angestellter
bei den Städt. Elektrizitätswerken München
und
Paula Leinsinger, Arbeiterin
bei den Bayerischen Motoren-Werken
- Schule: 1967 bis 1971 Grundschule in München
1971 bis 1979 Städt. Sophie-Scholl-Gymnasium in München
Dabei im Rahmen einer Versuchsklasse ein
Schuljahr übersprungen.
Abschluß nach der reformierten Oberstufe
mit den Leistungskursen Mathematik und
Latein.
- Studium: 1979 bis 1985 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1981 Ärztliche Vorprüfung
- 1982 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 1984 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- Praktisches Jahr:
- Chirurgie - Klinikum Ingolstadt (Prof. Eisenreich)
- Neurologie - Klinikum Großhadern (Prof. Brandt)
- Innere Medizin - Klinikum Großhadern (Prof. Riecker)
- 1985 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 13.11.1985 Approbation als Ärztin

